



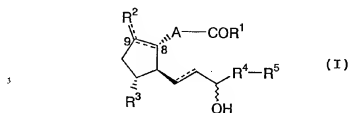
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07C 405/00, A61K 31/557</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/15608</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月23日 (23.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04934</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月10日 (10.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/279347 1998年9月14日 (14.09.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 丸山 透 (MARUYAMA, Toru) [JP/JP] 大内田修一 (OHUCHIDA, Shuichi) [JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁護士 大家邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ω-SUBSTITUTED PHENYL-PROSTAGLANDIN E DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) 発明の名称 ω-置換フェニルプロスタグランジンE誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract ω-Substituted phenyl-prostaglandin E derivatives represented by general formula (I); and a process for producing the same, (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of binding strongly to PGE₂ receptors (in particular, subtype EP₄), the compounds represented by general formula (I) are useful in preventing and/or treating immunologic diseases (autoimmune diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), rejection reactions following organ transplantation, etc.), asthma, bone dysplasia, nerve cell death, lung failure, liver failure, etc. Also, these compounds participate in sleep disorder and platelet agglutination and, therefore, are useful in treating diseases relating thereto.</p>		

(57)要約

式 (I) で示される ω -置換フェニルプロスタグランジンE誘導体、その製造方法及びそれを有効成分として含有する薬剤 (式中の記号は明細書に記載の通り。)



式 (I) で示される化合物は、PGE₂ 受容体 (特にサブタイプEP₄) に對する結合が強いために免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺障害、肝障害等の疾患の予防および/または治療に有用である。また睡眠異常、血小板凝集に関わっており、これらの疾患にも有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RJ ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シェラレオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB ベルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE ジョージア	LV ラトヴィア	TD チャド
BG ブルガリア	GH ガーナ	MA モロッコ	TF トリニダード・トバゴ
BH バハrein	GM ギニア	MC モナコ	UG ウガンダ
BI ブルンジ	GN ギニア・ビサウ	MD モルドヴァ	UZ ウズベキスタン
BJ ベナン	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	VN ベトナム
BR ブラジル	HR クロアチア	MX メキシコ	YC ユーゴスラビア
BS バルバドス	HU ハンガリー	MY マレーシア	ZA 南アフリカ共和国
CA カナダ	ID インドネシア	NE ニジェール	ZW ジンバブエ
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	NL オランダ	
CG コンゴ	IL イスラエル	NO ノルウェー	
CH スイス	IN インド	NZ ニュージーランド	
CI コートジボアール	IS アイスランド	PL ポーランド	
CM カメルーン	IT イタリア	PT ポルトガル	
CN 中国	JP 日本	RO ルーマニア	
CR コスタ・リカ	KE ケニア		
CL チリ	KG キルギスタン		
CY キプロス	KP 北朝鮮		
CZ チェコ	KR 韓国		
DE ドイツ			
DK デンマーク			

明細書

ω -置換フェニループロスタグランジンE誘導体および
その誘導体を有効成分とする薬剤

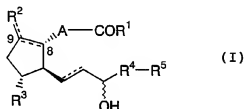
5

技術分野

本発明は、 ω -置換フェニループロスタグランジンE誘導体に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15 背景技術

プロスタグランジンE₂ (PGE₂と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

20 近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれてい

る (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 12, 379-391 (1995))。

本発明者らは、これらの受容体にそれぞれ特異的に結合する化合物を見出すべく、研究を行った結果、本発明化合物がEP₄に選択的に結合することを見出し、本発明を完成した。

- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物は、サブタイプEP₄に対する結合が強いこと、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、関節炎、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺障害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球貧食症候群、マクロファージ
10 活性化症候群、スティル (Still) 病、川崎病、熱症、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、睡眠異常、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。
15

一般式 (I) で示される本発明化合物は、その他のサブタイプを含む他のPG受容体との結合が弱く、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

- 20 一方、PGのω鎖にフェニル基を導入された化合物は、数多く知られている。例えば、以下の特許出願が挙げられる。カッコ内の記載は用途を示している。

9-オキソタイプ： 特開昭49-92053号 (米国特許第4036832号) (血圧低下作用等)、

- 25 9-クロロ置換： 特開昭56-92860号 (米国特許第4444788号) (黄体退縮作用等)、

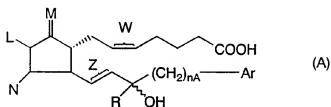
9-フルオロ置換： 特開昭58-8059号 (米国特許第445433

9号) (黄体退縮作用等)、

11-デオキシタイプ: 特開昭53-135956号(米国特許第3932389号)(血圧低下作用等を有するプロスタグランジンの中間体)。

特開昭49-92053号は、以下の化合物が血圧低下作用、平滑筋刺激作用、消化性潰瘍、気管支拡張作用等を有しており、有用である旨を開示している。

一般式(A)



(式中、Arは、 α -または β -フリル、 α -または β -チエニル、 α -または β -ナフチル、フェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、またはモノ置換フェニルであり、ここで置換基はハロ、トリフルオロメチル、フェニル、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、

nAは、0または1~5の整数であり、ただしArがフェニル、置換フェニルまたはナフチルであるとき、nAは0または1であり、

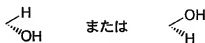
Rは、水素原子または低級アルキルであり、

Wは、単一結合またはシス二重結合であり、

Zは、単一結合またはトランス二重結合であり、

Mは、ケト、

20

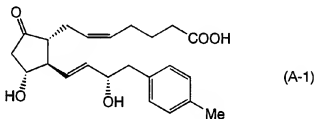


であり、

- NおよびLは、ともに単一結合を形成するか、またはLが水素原子である時、NはA、EまたはF系プロスタグランジンの構造を完成するように選択される。)の化合物、C 9、C 1 1およびC 1 5位のいずれかの遊離ヒドロキシ基の低級アルカノイル、ホルミルまたはベンゾイルエステルおよびそれらの薬学上許容される塩。

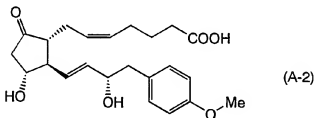
この明細書の中には、具体的化合物として、実施例 5 5 および 7 2 に以下の式で示されるアルキルまたはアルコキシで置換されたフェニルが ω 鎖に導入された PGE₂化合物が記載されている。

実施例 5 5 :



10

実施例 7 2 :



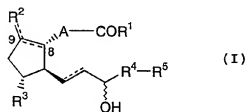
発明の開示

- 15 本発明は、後述するように、 ω 鎖が特定の置換基で置換されているフェニルである PGE 化合物が、EP₄に対する結合活性が強く、かつ他のサブタイプを含む他のPG受容体との結合が弱いという性質、すなわちEP₄選択的であることを見出した点にある。言い換えると、本発明者等は、 ω -フェ

ニル－PGE誘導体のフェニルに、ある特定の官能基を導入した際に、
EP₄の活性が維持され、EP₄と他のレセプターとの結合の選択性が向上す
ることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、

5 (1) 一般式 (I)



(式中、Aは、C 2～8アルキレン、C 2～8アルケニレン、C 1～4アル
キレン－フェニレン、またはC 2～4アルケニレン－フェニレンを表わし、
R¹は、ヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ－
10 C 1～6アルキルオキシ、HO－C 1～6アルキルオキシ、または式NR⁶
R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを
表わす。)を表わし、

R²は、オキソ、ハロゲンまたは式R⁸－COO－ (式中、R⁸は、水素原子、
C 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1～4アルキル)、C 1～
15 4アルキルオキシ、HOOC－C 1～4アルキル、C 1～4アルキルオキシ
－カルボニル－C 1～4アルキル、HOOC－C 2～4アルケニル、または
C 1～4アルキルオキシ－カルボニル－C 2～4アルケニルを表わす。) で
示される基を表わし、

R³は、水素原子またはヒドロキシを表わし、
20 R⁴は、C 1～4アルキレンを表わし、
R⁵は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：
i) 1～3個の

- C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
C 2～4アルケニルオキシ-C 1～4アルキル、
C 2～4アルキニルオキシ-C 1～4アルキル、
C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、
5 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ) - C 1～4アルキル、
フェニルオキシ-C 1～4アルキル、
フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、
10 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、
C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、
C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) - C 1～4アルキル、
フェニルチオ-C 1～4アルキルまたは
フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
15 ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、
C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキ
シ、
C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、
C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
20 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシまたは
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
iii) ハロ-C 1～4アルキルまたは
25 ヒドロキシ-C 1～4アルキル、または
iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

は、単結合または二重結合を表わす。

- ただし、 R^2 が式 R^8-COO- で示される基である場合、 R^1 は、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、またはH-O-C1～6アルキルオキシを表わし、8-9位は二重結合を表わす。)

で示される ω -置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

- (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

詳細な説明

- 一般式(I)中、 R^5 中、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^8 中のC1～4のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^1 中のC1～6のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^4 およびA中のC1～4アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびこれらの異性体を意味する。

- 一般式(I)中、Aが表わすC2～8アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンおよびこれらの異性体を意味する。

- 一般式(I)中、Aが表わすC2～8アルケニレンとは、基中に1個または2個の二重結合を有しており、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレン、オクタジエニレンおよびこれら

の異性体を意味する。

一般式 (I) 中、A 中の C 2～4 アルケニレンとは、ビニレン、プロベニレン、ブテニレンおよびこれらの異性体を意味する。

- 5 一般式 (I) 中、R⁵中、R⁸中の C 2～4 アルケニルとは、ビニル、プロベニル、ブテニルおよびこれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R⁵中の C 2～4 アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびこれらの異性体を意味する。

- 10 一般式 (I) 中、R⁵中の C 3～7 シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを意味する。

一般式 (I) 中、R²および R⁵中のハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

本明細書においては、当業者にとって明らかなように記号

- 15 は単結合または二重結合であることを表わし、特に断わらない限り、



は紙面の手前に結合していること (β 配置) を表わし、



は紙面の向こう側に結合していること (α 配置) を表わし、



- 20

および



は各々、 β —または α —配置、またはそれらの混合物であることを表わす。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

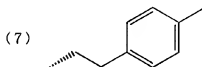
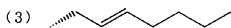
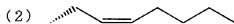
例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異

- 5 性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在による異性体（R、S 体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。

- 10 一般式（I）中、



で示される基は、以下のものが好ましい：



一般式 (I) 中、15位の水酸基は、 α 配置であるものが好ましい。

一般式 (I) 中、 R^4 のアルキレンは、メチレンが最も好ましい。

一般式 (I) 中、 R^5 中のフェニル基の置換基は、3位、3位と4位の組み合わせおよび3位と5位の組み合わせが好ましい。

一般式 (I) で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下に示す化合物とそれらの相当するエステル、アミドおよび8-アシル化合物が挙げられる。

表 1

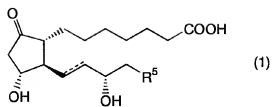
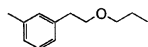
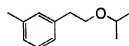
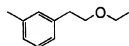
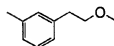
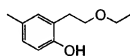
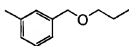
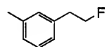
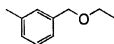
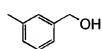
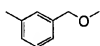
R⁵

表 2

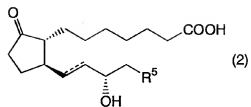
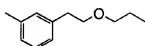
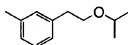
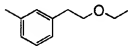
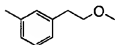
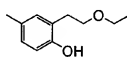
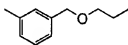
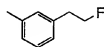
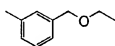
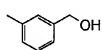
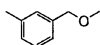
R⁵

表 3

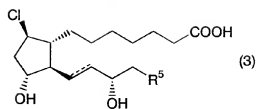
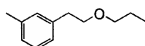
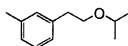
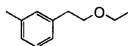
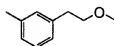
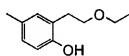
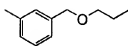
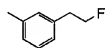
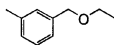
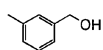
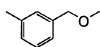
R⁵

表 4

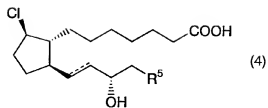
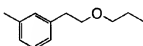
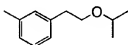
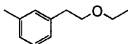
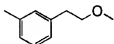
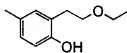
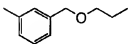
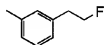
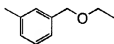
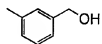
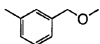
R⁵

表 5

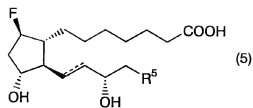
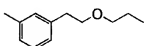
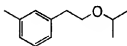
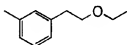
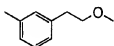
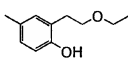
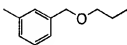
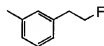
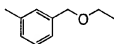
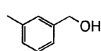
R⁵

表 6

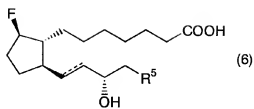
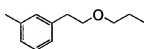
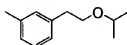
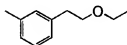
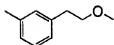
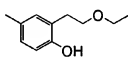
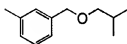
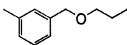
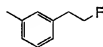
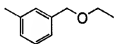
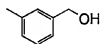
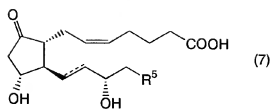
R⁵

表 7



(7)

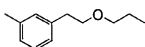
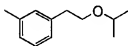
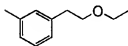
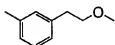
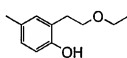
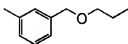
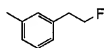
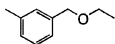
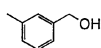
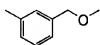
R⁵

表 8

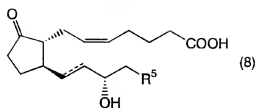
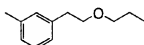
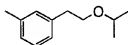
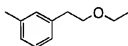
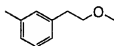
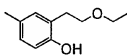
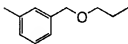
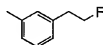
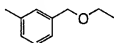
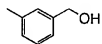
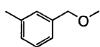
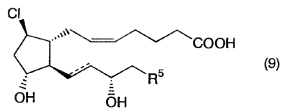
R⁵

表 9



(9)

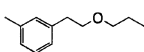
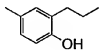
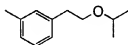
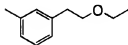
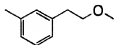
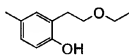
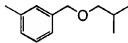
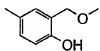
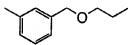
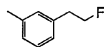
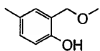
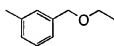
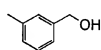
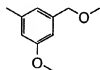
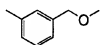
R⁵

表 10

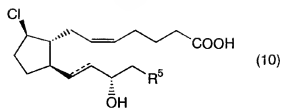
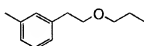
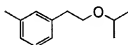
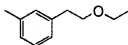
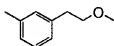
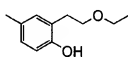
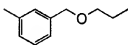
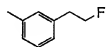
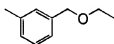
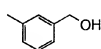
R⁵

表 11

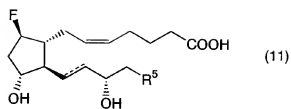
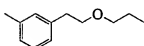
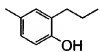
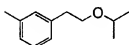
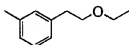
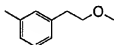
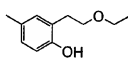
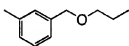
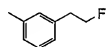
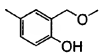
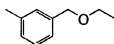
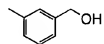
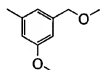
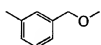
R⁵

表 1 2

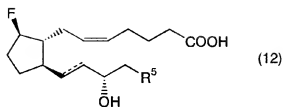
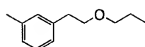
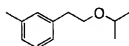
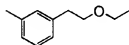
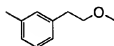
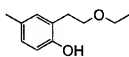
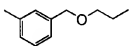
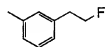
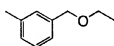
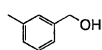
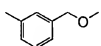
R⁵

表 1 3

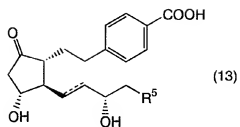
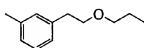
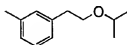
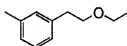
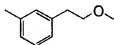
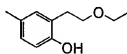
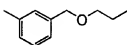
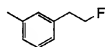
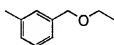
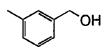
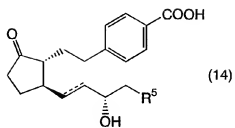
R⁵

表 1 4



(14)

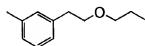
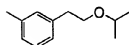
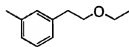
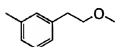
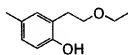
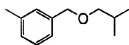
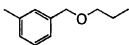
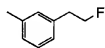
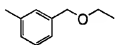
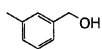
R⁵

表 15

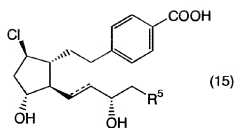
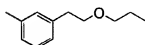
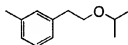
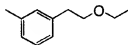
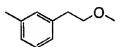
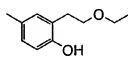
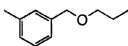
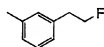
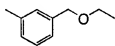
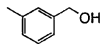
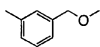
R⁵

表 16

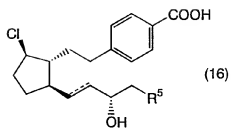
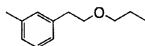
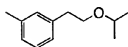
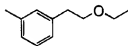
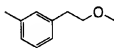
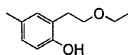
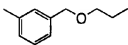
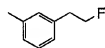
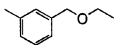
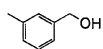
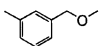
R⁵

表 17

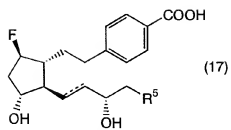
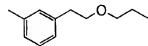
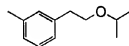
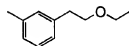
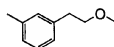
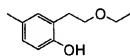
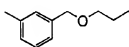
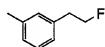
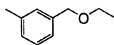
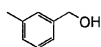
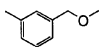
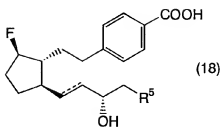
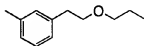
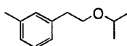
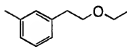
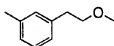
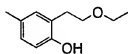
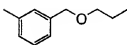
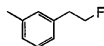
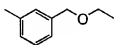
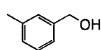
R⁵

表 18

R⁵

[塩]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、
- 5 マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン
- 10 等）の塩が挙げられる。

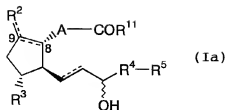
[シクロデキストリン包接化合物]

- 式 (I) で示される ω -置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用
- 15 いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

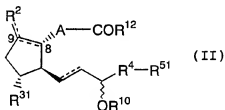
20

[本発明化合物の製造方法]

- (a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 がC1~6アルキルオキシ、C1~6アルキルオキシ-C1~6アルキルオキシまたはHO-C1~6アルキルオキシである化合物、すなわち、一般式 (I a)



(式中、 R^{11} はC 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシまたは HO-C 1～6アルキルオキシ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



5

(式中、 R^{12} は、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシまたは酸性条件下で脱離する水酸基の保護基-O-C 1～6アルキルオキシを表わし、 R^{31} は水素原子、または酸性条件下で脱離する保護基で保護された水酸基を表わし、 R^{10} は酸性条件下で脱離する水酸基の保護基を表わし、 R^{51} は R^5 と同じ意味を表わすが、 R^{51} によって表わされる基中の水酸基は、酸性条件下で脱離する保護基で保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

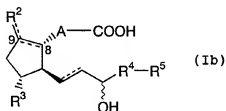
で示される化合物を酸性条件下、脱保護反応に付すことにより製造することができる。

15 酸性条件で脱離する水酸基の保護基としては、例えば t -ブチルジメチルシリル、トリフェニルメチル、テトラヒドロピラン-2-イル等が挙げられる。

酸性条件下での加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメトキシエタ

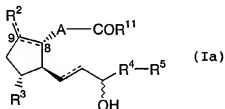
ン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等)中、無機酸(例えば、塩酸、リン酸、フッ化水素酸、フッ化水素-ピリジン等)、または有機酸(例えば、酢酸、トリル酸、トリクロロ酸等)を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

- 5 (b) 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が水酸基である化合物、すなわち、一般式(Ib)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(Ia)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

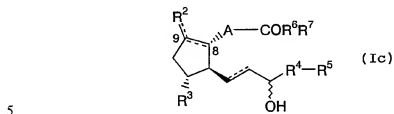
で示される化合物を酵素を用いる加水分解反応に付すか、またはアルカリ性条件下での加水分解反応に付すことにより、製造することができる。

- 15 酵素を用いる加水分解は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒(例えば、エタノール、ジメチルスルフォキシド等)と水の混合溶液中、緩衝液の存在下または非存在下、加水分解酵素(エステラーゼ、リパーゼ等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

アルカリ性条件下での加水分解反応は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒(例えば、エタノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサ

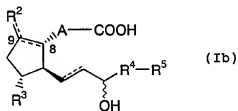
ン等) 中、アルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等) の水溶液を用いて、 $-10 \sim 90^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が NR^6R^7 である化合物、すなわち、一般式 (Ic)



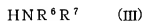
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (Ib)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物と、一般式 (III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

15 アミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (THF、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等) 中、三級アミン (ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

一般式(III)で示される化合物は公知化合物であるか、または公知の方法により容易に製造することができる。

- 5 一般式(II)で示される化合物は以下の反応工程式1、2、3または6に従って製造することができる。

また、反応工程式4または5の方法により、一般式(Ia)、(Ia-1)および(Ib)で示される化合物を合成することもできる。

各反応工程式中の記号は以下の意味を表わすか、または前記と同じ意味を

- 10 表わす。

t-Bu: t-ブチル基、

Ms: メタンスルホニル基、

n-Bu: ノルマルブチル基、

Ts: p-トルエンスルホニル基、

- 15 X: ハロゲン原子、

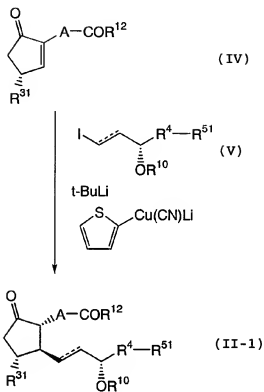
R²¹: ハロゲン原子、

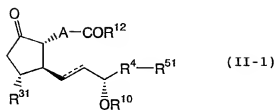
R²²: アシル基、

A¹: C1～7アルキレン、C2～7アルケニレン、C1～3アルキレン-フェニレン、またはC2～3アルケニレン-フェニレン、

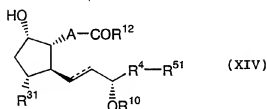
- 20 A²: C2～8アルキレンまたはC1～4アルキレン-フェニレン。

各反応工程式においては、15α体の製造方法を例示しているが、還元方法の選択、分離操作の有無、原料の選択により、15β体、15α体と15β体の混合物も同様に合成することができる。

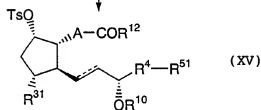
反応工程式 1

反応工程 2

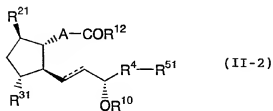
LiBH(sec-C₄H₉)₃

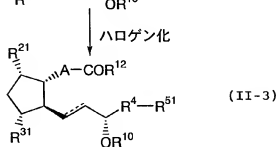
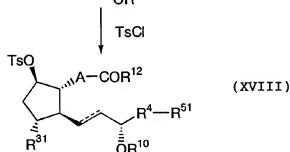
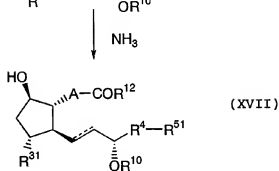
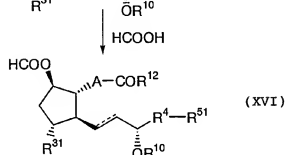
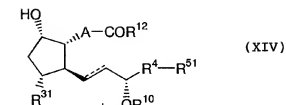


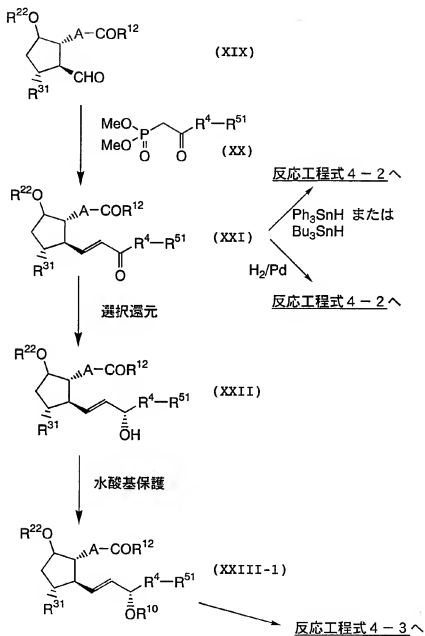
TsCl

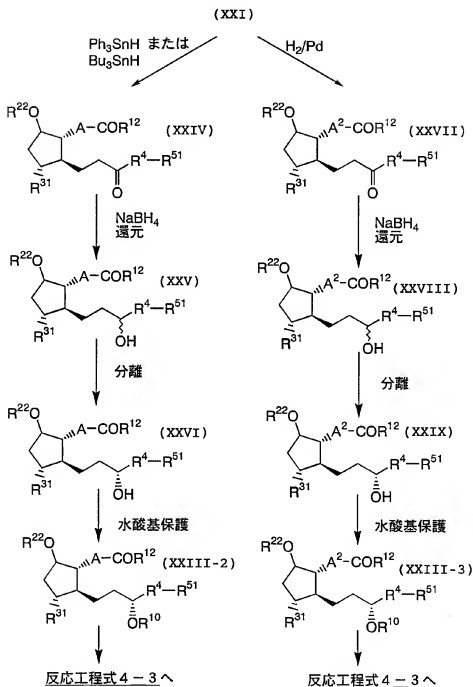


↓
ハロゲン化



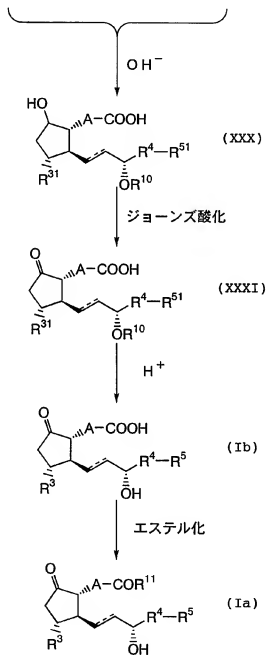
反応工程式 3

反応工程式 4 - 1

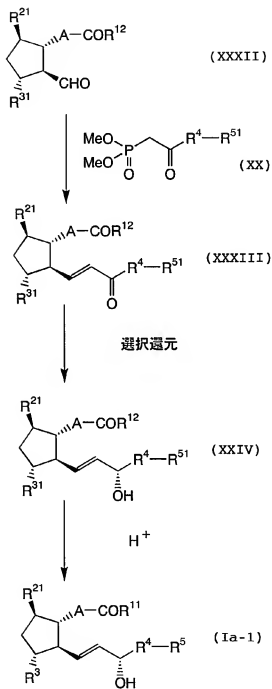
反応工程式 4 - 2

反応工程式 4 - 3

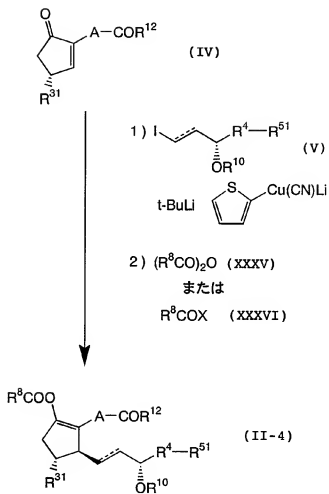
(XXIII-1) (XXIII-2) (XXIII-3)

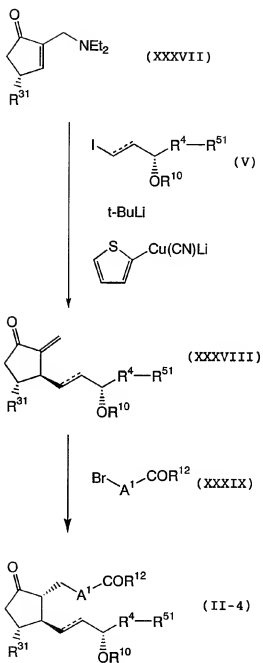


反応工程式 5



反応工程式 6



反应工程式 7

[出発物質および試薬]

- 前記反応工程式の各反応はすべて公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (IV)、(V)、(XIX)、(XX)、(XXXII) および (XXXVII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。例えば、式 (IV) で示される化合物のうち、 R^{31} がテトラメチルシリルオキシ基であり、A がヘキセニレンであり、 R^{12} がエトキシであるものは、特開昭 58-39660 号に、式 (XIX) で示される化合物のうち、 R^{12} がメトキシであり、 R^{22} がアセチルであり、 R^{31} が 2-テトラヒドロピラニルオキシ基であり、A がヘキセニレンである化合物は特開昭 52-27753 号に記載されている。また本発明における他の出発物質および各試薬はそれ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、 PGE_2 受容体のサブタイプである EP_4 受容体に強く結合し、作用する。

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

- (i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem., 267, 6463-6466 (1992)) に

準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ（マウスEP₁、EP₂、EP_{3a}、EP₄およびヒトIP）をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分（0.5mg/ml）、³H-PGE₂を含む反応液（200 μl）を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー（3ml）で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター（GF/B）にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K_d値とB_{max}値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量（2.5 μM）の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。本発明化合物による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂（2.5 nM）および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：リン酸カリウム（pH6.0, 10 mM），EDTA（1 mM），MgCl₂（10 mM），NaCl（0.1M）。

各化合物の解離定数K_i（μM）は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d)) ;$$

結果を、表19および表20に示す。

表 19

実施例番号	解離定数 K_i (μM) EP_4
2	0.006
2 (1)	0.0016
2 (4)	0.003
2 (11)	0.010
2 (15)	0.0026
4	0.0036
4 (12)	0.0059
5 (12)	0.008
8 (6)	0.0015
特開昭49-92053号 実施例5記載の化合物	0.032
特開昭49-92053号 実施例7記載の化合物	0.067

表 20

実施例番号	解離定数 K_i (μM) $EP_{3\alpha}$
2	0.82
2 (1)	0.12
2 (4)	>10
2 (11)	0.54
2 (15)	1.40
4	3.20
4 (12)	0.35
5 (12)	6.0
8 (6)	0.04
特開昭49-92053号 実施例5記載の化合物	0.011
特開昭49-92053号 実施例7記載の化合物	0.048

上記の結果に示されるように、本発明化合物は、サブタイプEP₄受容体に対して、強く結合し、かつEP₃に代表される他のPGE₂受容体に対する結合は弱いことが明らかである。

[毒性]

- 5 一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用分野

[医薬品への適用]

- 10 一般式(I)で示される本発明化合物は、PGE₂受容体に結合し、作用を示すため有用である。とりわけ、サブタイプEP₄に対する結合が強いため、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、関節炎、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺
- 15 障害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球貧血症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル(Sjll)病、川崎病、熱症、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、睡眠異常、
- 20 血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。
- 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、EP₄以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

- 一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはそのシクロ
- 25 デキストリン包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $1\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $0.1\mu\text{g}$ から 10mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、
- 5 静脈内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 10 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

- 15 カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混

20 和される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜し

ていてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。

このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して

使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5

発明を実施するための最良の状態

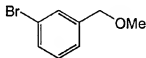
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッ
10 内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

15 参考例 1

1-ブロモ-3-メトキシメチルベンゼン



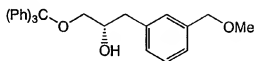
- 3-ブロモベンジルブロマイド (15.0 g) のメタノール-ジメトキシエタ
ン溶液 (30 ml + 10 ml) に氷冷下でナトリウムメチラート (4.9 g)
20 を加えて、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水に注いだ。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、下記物性値を有する標題化合物 (12.1 g) を得た。

TLC: Rf 0.74 (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (s, 1H), 7.42 (dt, J=8, 2Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

参考例 2

- 5 (2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 1-トリフェニルメトキシプロパン-2-オール



- マグネシウム片 (1.41 g) を真空下加熱乾燥し、無水THF (30 ml) とジプロモエタン (数滴) を加えた。参考例 1 で製造した化合物 (9.65 g) の無水THF 溶液 (30 ml) を 45 分間かけて滴下し、得られた溶液をヨウ化銅 (0.76 g) の無水THF 懸濁溶液 (30 ml) に氷冷下で加え、30 分間攪拌した。これに S - (-) - グリシジル トリチル エーテル (12.7 g) の無水THF 溶液 (30 ml) を加え、1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (19.5 g) を得た。
- 15

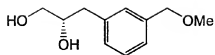
TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.5-7.1 (m, 19H), 4.40 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.23 (br, 1H)。

20

参考例 3

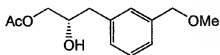
(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) プロパン-1, 2-ジオール



- 参考例 2 で製造した化合物 (19.5 g) の THF 溶液 (10 ml) に酢酸 (80 ml) と水 (10 ml) を加え、60℃で6時間加熱した。水 (40 ml) を加えて室温に冷却し、析出物をろ過して除いた。ろ液を濃縮し、再度析出物を除去し、濃縮して得られた油状物をトルエン共沸により溶媒を完全に留去して、下記物性値を有する標題化合物 (8.9 g) を得た。
- TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1)。

参考例 4

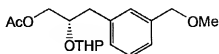
- 10 (2S) - 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 1 - アセチルオキシプロパン - 2 - オール



- 参考例 3 で製造した化合物 (8.9 g) と 2, 4, 6 - コリジン (10.6 ml) の塩化メチレン溶液 (120 ml) を -70℃に冷却し、塩化アセチル (4.0 ml) を滴下して加えた。15 分間攪拌してからメタノールを加えて 0℃に昇温した。1 N 塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (10.8 g) を得た。
- TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) ;
- 20 NMR (CDCl₃) : δ 7.4-7.1 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.95 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。

参考例 5

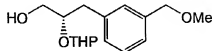
(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-アセチルオキシ-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロパン



- 参考例4で製造した化合物(10.8g)の塩化メチレン溶液(40ml)に
- 5 ジヒドロピラン(5.5ml)とピリジニウム p-トルエンスルホネート(0.50g)を加えて、4時間攪拌した。溶液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物(14.0g)を得た。
- 10 TLC: R_f 0.53 (酢酸エチル/ヘキサン/塩化メチレン=1/2/2);
NMR(CDCl₃): δ 7.3-7.1(m, 4H), 4.85-4.8 and 4.45-4.0(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.25-3.85 and 3.5-3.2(m, 5H), 3.39(s, 3H), 3.05-2.8(m, 2H), 2.10 and 2.08(s, 3H), 1.9-1.4(m, 6H)。

15 参考例6

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロパン-1-オール



- 参考例5で製造した化合物(14.0g)のメタノール溶液(40ml)に2
- 20 N水酸化ナトリウム溶液(5ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、エーテルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残った油状物をシリカゲルカラムクロマト

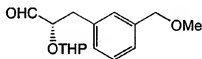
グラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (11.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.51, 0.41 (T H P 部分のジアステレオマー混合物、酢酸エチル／ヘキサン = 2 / 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 and 4.25-4.2 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05-3.4 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.8-2.7 and 2.15-2.05 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

参考例 7

- 10 (2 S) - 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 2 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) プロパン - 1 - ール



塩化オキサリル (6.8 m l) の塩化メチレン溶液 (1 5 0 m l) を - 7 8 °C に冷却し、無水ジメチルスルホキシド (11.1 m l) の塩化メチレン溶液

- 15 (3 0 m l) を 1 5 分かけて滴下した。1 5 分間攪拌した後、参考例 6 で製造した化合物 (11.0 g) の塩化メチレン溶液 (4 0 m l) を 3 5 分かけて滴下し、さらに 1 0 分間攪拌してからトリエチルアミン (3 2 m l) を加えた。 - 4 0 °C に昇温し 4 5 分間攪拌した後、反応液を 1 N 塩酸に注ぎ、エーテル - ヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (11.1 g) を得た。

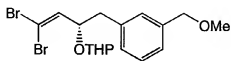
TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル／ヘキサン = 1 / 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 9.75-9.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.8-4.75 and 4.35-4.3 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.3 and 4.1-4.0 (m, 1H), 3.95-3.9 and 3.5-3.4 (m, 1H),

3.40 (s, 3H), 3.3-2.8 (m, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H)。

参考例 8

- (3 S) - 1, 1-ジブromo-4- (3-メトキシメチルフェニル) - 3-
5 (2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 1-ブテン

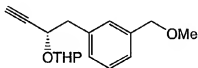


- 四臭化炭素 (39.8 g) の塩化メチレン溶液 (150 ml) を -20℃ に冷
却し、トリフェニルホスフィン (63 g) の塩化メチレン溶液 (100 ml)
10 を 20 分かけて滴下した。得られた赤褐色の溶液を -40℃ に冷却し、
参考例 7 で製造した化合物 (11.1 g) とトリエチルアミン (5.6 ml) の塩化
メチレン溶液 (40 ml) を滴下して加えた。10 分間搅拌した後、トリエ
チルアミン (11.7 ml) とメタノール (9.8 ml) を加え、生成した茶褐色の
溶液を激しく搅拌しながら、エーテル-ヘキサン混合溶媒に注いだ。固
形物をろ過により除き、ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマ
15 トグラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (13.6 g) を
得た。

TLC: R_f 0.36 (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9)。

参考例 9

- (3 S) - 4- (3-メトキシメチルフェニル) - 3- (2-テトラヒドロ
20 ピラニルオキシ) - 1-ブテン

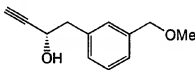


- 参考例 8 で製造した化合物 (13.5 g) の無水 THF 溶液 (90 ml) を
 -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61M, 42.5 ml)
 を 20 分かけて滴下した。10 分間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニ
 ウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
 5 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (8.9
 g) を得た。

TLC: Rf 0.50, 0.44 (酢酸エチル/ヘキサン=1/4)。

10 参考例 10

(3S)-4-(3-メトキシメチルフェニル)-1-ブチン-3-オール



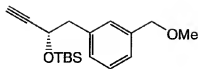
- 参考例 9 で製造した化合物 (8.9 g) をジオキサン (10 ml) とメタノ
 ール (10 ml) に溶解し、室温で 4N 塩酸-ジオキサン (2 ml) を加え
 15 て 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有
 機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、
 溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、
 下記物性値を有する標題化合物 (5.6 g) を得た。

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル/ヘキサン=1/2)。

20

参考例 11

(3S)-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-t-ブチルジメチル
 シリルオキシ-1-ブチン



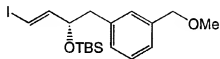
参考例 10 で製造した化合物 (5.64 g) とイミダゾール (3.0 g) の DMF 溶液 (30 ml) に t-ブチルジメチルシリルクロリド (5.3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (7.82 g) を得た。

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.0-2.95 (m, 2H), 2.41 (d, J=2Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H) 。

参考例 12

(3S)-1-ヨード-4-(3-メトキシフェニル)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1E-ブテン



15

ジルコノセンクロリドヒドリド (7.81 g) の無水 THF 懸濁溶液 (15 ml) に参考例 11 で製造した化合物 (7.7 g) の THF 溶液 (30 ml) を室温で滴下して加えた。45 分間攪拌した後 0℃ に冷却し、ヨウ素 (6.43 g) の THF 溶液を滴下して加えた。室温で 15 分間攪拌してからヘキサンを加え、生成した沈殿物をシリカゲルでろ過して除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (9.77 g) を得た。

20

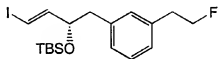
TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル／ヘキサン＝1／9) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.05 (m, 4H), 6.56 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 6.19 (dd, J=15, 1Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

5

参考例 1 2 (1)

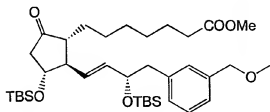
(3S) - 1 - ヨード - 4 - [3 - (2 - フルオロエチル) フェニル] - 3 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 1 E - プテン



- 10 3 - (2 - フルオロエチル) - プロモベンゼンを用いて、参考例 2 ～ 1 2 と同様の操作により、上記の化合物を合成した。

参考例 1 3

- (11 α , 15 α) - 9 - オキソ - 11, 15 - ビス (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノールプロスター 13 E - エン酸 メチルエステル



- アルゴン置換雰囲気下、参考例 1 2 で合成した化合物 (1.27g) の無水ジエチルエーテル溶液 (12ml) に -78℃ で t - ブチルリチウム (1.64M
20 ペンタン溶液、3.58ml) を滴下し、そのまま 40 分間撹拌した。そこにリ

チウム２－アセチルシアノキユブレート（0.25Mテトラヒドロフラン溶液、
12.7m l）を５分かけて滴下し、得られた溶液をそのまま２０分間攪拌した。
そこに２－（６－メトキシカルボニルヘキシル）－４α－ｔ－ブチルジメチ
ルシリロキシ－２－シクロペンテン－１－オン（８００mg）の無水テト
ラヒドロフラン溶液（4.5ml、0.5M）を１０分かけて滴下した。得られた
溶液を３０分かけて－４０℃まで昇温しながら攪拌した後、そのまま３０分
間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を止めた後、０℃まで
昇温した。反応混合物をヘキサンの抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム
水溶液／２８％アンモニア水（５／１）溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２０／１→１０／１）で精製す
ることにより下記物性値を有する標題化合物（１.０g）を得た。

形状：淡黄色油状：

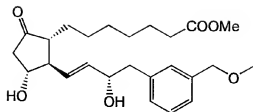
TLC : Rf 0.57 (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) :

15 NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.02 (m, 4H), 5.64 (dd, J=15, 4.2Hz, 1H), 5.54 (dd, J=15, 6.9Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.59 (ddd, J=18, 7.0, 1.1Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.16 (dd, J=18, 8.0Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68-1.12 (m, 10H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), -0.29 (s, 3H)。

20

实施例 1

(11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ-13E-エン酸 メチルエステル



- 参考例 13 で合成した化合物 (1.01 g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) に 0℃ でピリジン (2 ml)、フッ化水素-ピリジン錯体 (4 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を冷やした酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 → 1/4 → 酢酸エチル) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (535 mg) を得た。

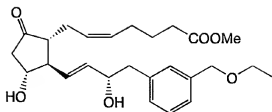
- 10 形状：淡黄色油状；

TLC : R_f 0.55 (クロロホルム/メタノール = 9/1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.28 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15, 6.2Hz, 1H), 5.51 (dd, J=15, 8.9Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.90 (dd, J=14, 5.3Hz, 1H), 2.82 (dd, J=14, 7.1Hz, 1H), 2.68 (dd, J=18, 7.5Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.29 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.20 (dd, J=18, 9.8Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.66-1.16 (m, 10H)。

実施例 1 (1)

- (11α, 15α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタ-5Z, 13E-ジエン酸 メチルエステル



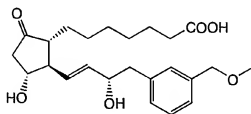
参考例 1 ～ 13 および実施例 1 と同様の操作により、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.06 (4H, m), 5.67 (1H, dd, J=15.4Hz, 6.6Hz), 5.57-5.18 (3H, m), 4.45 (2H, s), 4.40-4.24 (1H, m), 4.02-3.83 (1H, m), 3.83-3.70 (1H, br), 3.65 (3H, s), 3.57 (2H, q, J=7.0Hz), 2.94-2.58 (4H, m), 2.45-1.96 (9H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.0Hz)。

10 実施例 2

(11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13E-エン酸



- 15 実施例 1 で合成した化合物 (320mg) をエタノール (2.5ml) に溶かし、リン酸緩衝液 (pH8.0, 2.5ml) を加えた溶液にブタ肝臓エステラーゼ (200 μ l + 200 μ l) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和硫酸アンモニウム水溶液、1N 塩酸を加え酸性に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム／メタノール＝30／1→15／1）を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物（275mg）を得た。

形状：無色油状；

- 5 TLC：Rf 0.43（クロロホルム／メタノール＝9／1）；
 NMR（CDCl₃）：δ 7.31-7.09（m, 4H），5.73（dd, J=15, 6.2Hz, 1H），5.52（dd, J=15, 8.9Hz, 1H），4.49-4.34（m, 3H），3.93（m, 1H），3.50（br, 3H），3.41（s, 3H），2.88（dd, J=14, 5.4Hz, 1H），2.82（dd, J=14, 7.4Hz, 1H），2.68（ddd, J=18, 7.4, 0.9Hz, 1H），2.32（m, 1H），2.31（t, J=7.4Hz, 2H），2.20（dd, J=18, 9.8Hz, 1H），1.96（m, 1H），1.68-
 10 1.18（m, 10H）。

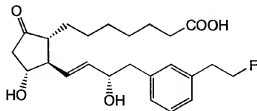
実施例2（1）～2（15）

参考例1～13および実施例1および2と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

15

実施例2（1）

（11α, 15α）-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-〔3-（2-フルオロエチル）フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-13E-エン酸



20

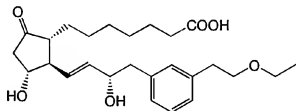
TLC：Rf 0.36（酢酸エチル／酢酸＝50／1）；

NMR（CDCl₃）：δ 7.25（1H, m），7.08（3H, m），5.72（1H, dd, J=15, 6.7Hz），

5.54 (1H, dd, J=15, 8.4Hz), 4.63 (2H, dt, J=47, 6.3Hz), 4.37 (1H, m), 4.17 (3H, br),
3.98 (1H, m), 2.98 (2H, dt, J=25, 6.3Hz), 2.82 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=19,
7.4Hz) 2.32 (3H, m), 2.19 (1H, dd, J=19, 9.9Hz), 1.96 (1H, m), 1.72-1.13 (10H, m)。

5 実施例 2 (2)

(11 α , 15 α) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - [3
- (2 - エトキシエチル) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノ
ルプロスター 13 E - エン酸



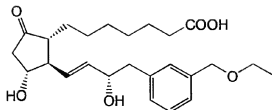
10 TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル/酢酸 = 50 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.25-7.01 (m, 4H), 5.74 (dd, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 5.54 (dd,
J=15.4, 8.8Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 1H), 3.66 (t, J=7.2Hz, 2H),
3.52 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.40-3.00 (br, 3H), 2.95-2.60 (m, 5H), 2.43-2.11 (m, 4H),
2.07-1.89 (m, 1H), 1.72-1.24 (m, 10H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)。

15

実施例 2 (3)

(11 α , 15 α) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3
- エトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロス
ター 13 E - エン酸

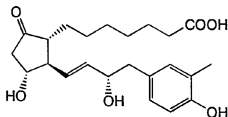


TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル/酢酸 = 50 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.06 (4H, m), 5.70 (1H, dd, J=15.3Hz, 6.6Hz), 5.48 (1H, dd, J=15.3Hz, 8.4Hz), 5.30-4.60 (3H, br), 4.46 (2H, s), 4.42-4.28 (1H, m), 4.00-3.82 (1H, m), 3.57 (2H, q, J=7.0Hz), 2.94-2.58 (3H, m), 2.42-2.08 (4H, m), 2.04-1.86 (1H, m), 1.72-1.14 (13H, m)。

実施例 2 (4)

(11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-
10 -メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ
ルプロスター-13 E-エン酸

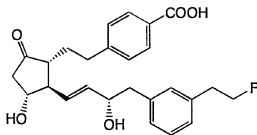


TLC : Rf 0.15 (クロロホルム/メタノール/酢酸 = 40 / 2 / 1) ;

15 NMR (CD₃OD) : δ 6.9-6.75 (m, 2H), 6.62 (d, J=8Hz, 1H), 5.60 (dd, J=16, 6Hz, 1H), 5.46 (dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 2.79 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.4-2.2 (m, 1H), 2.28 (t, J=7Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 10H)。

実施例 2 (5)

(11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-1, 6-(1, 4-フェニレン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13E-エン酸



5

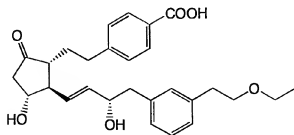
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15, 6.4Hz, 1H), 5.50 (dd, J=15, 8.4Hz, 1H), 4.61 (dt, J=47, 6.3Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.63 (br, 3H), 2.95 (dt, J=24, 6.3Hz, 2H), 2.88-2.62 (m, 5H),

10 2.34 (m, 1H), 2.24 (dd, J=19, 9.9Hz, 1H), 2.07-1.62 (m, 3H)。

実施例 2 (6)

(11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-1, 6-(1, 4-フェニレン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13E-エン酸



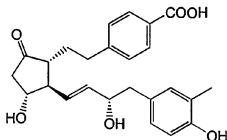
TLC : Rf 0.39 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.06 (m, 3H), 5.71 (dd, J=15, 6.2Hz, 1H), 5.48 (dd, J=15, 8.6Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.93-2.60 (m, 7H), 2.67 (br, 3H), 2.35 (m,

5 1H), 2.25 (dd, J=19, 9.8Hz, 1H), 2.05-1.62 (m, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (7)

(11α, 15α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-
 ーメチル-4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-(1, 4-フェニレン)-
 10 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13 E-
 エン酸



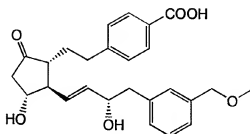
TLC : Rf 0.26 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90 (d, J=8Hz, 2H), 7.15 (d, J=8Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J=8Hz, 1H), 6.59 (d, J=8Hz, 1H), 5.62 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 5.42 (dd, J=15, 9Hz, 1H), 4.22 (q, J=8Hz, 1H), 3.96 (q, J=8Hz, 1H), 2.81 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.7-2.55 (m, 4H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.10 (dd, J=18, 8Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

20 実施例 2 (8)

(11α, 15α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3

ーメトキシメチルフェニル) - 1, 6 - (1, 4-フェニレン) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルブロスター-13E-エン酸

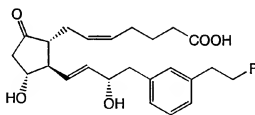


TLC: Rf 0.18 (クロロホルム/メタノール/酢酸=40/2/1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.98 (d, J=8Hz, 2H), 7.3-7.1 (m, 6H), 5.72 (dd, J=16, 6Hz, 1H), 5.42 (dd, J=16, 9Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.6 (m, 5H), 2.4-2.1 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 3H)。

実施例 2 (9)

- 10 (11α, 15α)-9-oxo-11,15-dihydroxy-16-[(3-(2-fluoroethyl)phenyl)-2-phenylethyl]-17,18,19,20-tetranulobroster-5Z,13E-ジエン酸

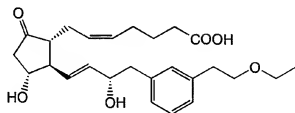


TLC: Rf 0.39 (クロロホルム/メタノール=9/1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 7.25 (1H, m), 7.10 (3H, m), 5.71 (1H, dd, J=15, 6.2Hz), 5.56 (1H, dd, J=15, 8.2Hz), 5.38 (2H, m), 4.63 (2H, dt, J=47, 6.3Hz), 4.41 (1H, m), 4.08 (3H, br), 3.98 (1H, m), 2.98 (2H, dt, J=25, 6.3Hz), 2.83 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=18, 7.3Hz), 2.45-1.95 (9H, m), 1.68 (2H, m)。

実施例 2 (10)

(11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-
 -(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノ
 5 ルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸

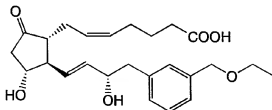


TLC: Rf 0.43 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 5.71 (dd, J=15, 5.9Hz, 1H),
 5.56 (dd, J=15, 7.9Hz, 1H), 5.38 (m, 2H), 4.43 (br, 3H), 4.41 (m, 1H), 3.95 (m, 1H),
 10 3.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.52 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.83 (m, 2H),
 2.69 (dd, J=18, 7.6Hz, 1H), 2.45-1.94 (m, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H).

実施例 2 (11)

(11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-
 15 -エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロス
 ター-5 Z, 13 E-ジエン酸



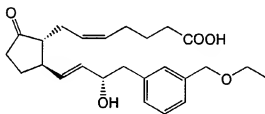
TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル/酢酸=50/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.08 (4H, m), 5.69 (1H, dd, J=15.4Hz, 6.2Hz), 5.50 (1H, dd, J=15.4Hz, 8.0Hz), 5.43-5.26 (2H, m), 5.26-4.70 (3H, br), 4.46 (2H, s), 4.45-4.34 (1H, m), 4.00-3.82 (1H, m), 3.58 (2H, q, J=7.0Hz), 2.84 (2H, d, J=6.2Hz), 2.78-2.58 (1H, m), 2.46-1.94 (9H, m), 1.78-1.53 (2H, m), 1.24 (3H, t, J=7.0Hz)。

5

実施例 2 (12)

(15 α) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



10

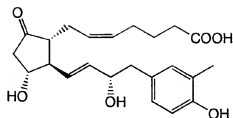
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム/メタノール=19/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.11 (m, 4H), 5.72 (dd, J=15.6, 6.3Hz, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.52-5.32 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.58 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.54-1.86 (m, 10H), 1.78-1.50 (m, 4H), 1.25 (t, J=6.9Hz, 3H)。

15

実施例 2 (13)

(11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸

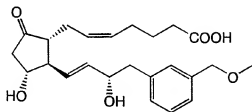


TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル/酢酸 = 19 / 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, J=8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H),
 5.61 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.48 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 5.4-5.2 (m, 2H), 4.23 (q, J=6Hz,
 5 1H), 4.00 (q, J=8Hz, 1H), 2.78 (dd, J=18, 6Hz, 1H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.4-2.2 (m,
 4H), 2.14 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 5H), 1.8-1.6 (m, 2H)。

実施例 2 (14)

(11α, 15α) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3
 10 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノールプロス
 ター 5 Z, 13 E - ジエン酸

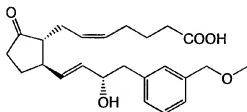


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム/メタノール = 9 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.11 (4H, m), 5.72 (1H, dd, J=15, 5.2Hz), 5.54 (1H, dd,
 15 J=15, 7.9Hz), 5.41 (2H, m), 4.47 (1H, m), 4.44 (2H, s), 3.92 (1H, m), 3.43 (3H, s),
 3.12 (3H, br), 2.89 (2H, d, J=6.6Hz), 2.69 (1H, dd, J=18, 8.2Hz), 2.44-1.97 (9H, m),
 1.67 (2H, m)。

実施例 2 (15)

(15 α) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-((3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスタ-5Z, 13E-ジエン酸

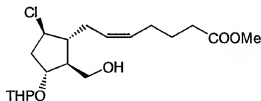


5 TLC: R_f 0.27 (酢酸エチル) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.35-7.10(m, 4H), 5.90-5.54(m, 3H), 5.48-5.30(m, 2H), 4.44(s, 2H), 4.43-4.33(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.95-2.74(m, 2H), 2.58-1.84(m, 11H), 1.78-1.42(m, 4H)。

10 参考例 14

(Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5R)-5-クロロ-2-ヒドロキシメチル-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)シクロペンタン-1-イル]-5-ヘプテン酸 メチルエステル



15 (Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5R)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1-メトキシ)エトキシメチル-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)シクロペンタン-1-イル]-5-ヘプテン酸メチル (50.0g)、トリエチルアミン (48.8ml) の塩化メチレン (250ml) 溶液に、0℃でメシルクロライド (13.6ml) の塩化メチレン (50ml) 溶液を滴下し、

同温度で1時間撹拌した。この溶液に水(200ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物(メシル体)を得た。

- このメシル体のトルエン(600ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド(48.6g)、炭酸カリウム(48.3g)を加え、60℃で4時間撹拌した。20℃まで冷却し、この溶液に水(300ml)を加え、酢酸エチル(600ml+400ml)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物(クロロ体、52g)を得た。
- このクロロ体のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に、-5℃で0.2N塩酸(100ml)を1時間かけて滴下し、同温度で3時間撹拌し、さらに、1N塩酸(10ml)を滴下し、1時間撹拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)を加え、酢酸エチル(400ml+300ml)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物(16.5g)を得た。

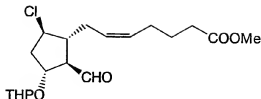
TLC: Rf 0.41 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1, HPTLC);

NMR(CDCl₃): δ 5.45-5.30(m, 2H), 4.64-4.48(m, 1H), 4.30-3.68(m, 4H),

- 20 3.60(s, 3H), 3.56-3.40(m, 2H), 2.4-1.4(m)。

参考例 15

- (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-クロロ-2-ホルミル-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)シクロペンタン-1-イル]-5-ヘプテン酸 メチルエステル



参考例 1 4 で合成した化合物 (17.0 g) のジメチルスルフォキシド溶液 (300 ml) に、トリエチルアミン (30 ml) を加え、水浴につけて三酸化イオウ-ピリジン錯体 (21.7 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌した。

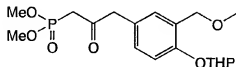
- 5 この溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (15.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.55 (ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 9.77 and 9.74 (1H, 2d, J=2.0Hz), 5.58-5.30 (2H, m), 4.66-4.50 (2H, m), 4.12-3.98 (1H, m), 3.90-3.72 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.60-3.40 (1H, m), 2.80-2.00 (8H, m), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz), 1.90-1.40 (8H, m)。

参考例 1 6

- 15 3-〔3-メトキシメチル-4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル



- メチルホスホン酸ジメチル (1.2 ml) と無水テトラヒドロフラン (10 ml) を加えて -70℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (6.7 ml, 1.54 Mヘキサン溶液) を内温を -65℃ 以下に保ちながら 1 時間かけて滴下した。
- 20 生成した淡黄色溶液をさらに 1 時間攪拌した後、3-メトキシメチル-4-

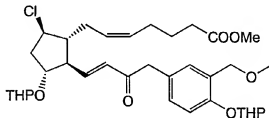
- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) フェニル酢酸メチルエステル (1.5 g) を無水テトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、35分かけて滴下した。3時間攪拌してから、酢酸 (0.66 ml) を加えて反応を停止し、室温に昇温した。水を加えて二層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 → 酢酸エチル/酢酸エチル/メタノール=20/1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.3 g) を得た。

形状：淡黄色油状；

- 10 TLC: R_f 0.21 (酢酸エチル) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.25-7.05 (m, 3H), 5.5-5.4 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.05 (d, J=23Hz, 2H), 2.1-1.5 (m, 6H)。

15 参考例 17

(9 β , 11 α) - 9-クロロ-11-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 15-オキソ-16-[3-メトキシメチル-4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) フェニル] - 17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸 メチルエステル



20

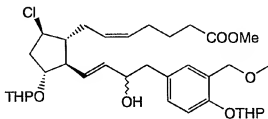
参考例 16 で合成した化合物 (233 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、これに水素化ナトリウム (18 mg) を 0℃ で加え 20 分間

- 5 5で合成した化合物(150mg)を滴下し、2時間撹拌した。その後、この反応液を0℃に冷却し、酢酸(0.051ml)を加え撹拌した後、水、ヘキサンで分液処理し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。一方、水層についてはヘキサンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、先の有機層とまとめて減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1→3/1)を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物(215mg)を得た。
- 10 TLC: Rf 0.43 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) ;
 NMR(CDCl₃) : δ 7.22(s, 1H), 7.05(s, 2H), 6.91-6.76(m, 1H), 6.19(t, J=15.0Hz, 1H), 5.50-5.25(m, 3H), 4.64-4.42(m, 3H), 4.23-4.08(m, 1H), 4.06-3.94(m, 1H), 3.92-3.70(m, 3H), 3.66(s, 3H), 3.66-3.54(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.50-1.38(m, 24H)。

15

参考例18

- (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11-(2-テトラヒドロピラニ
 ルオキシ)-15-ヒドロキシ-16-[3-メトキシメチル-4-(2-
 テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-17, 18, 19, 20-テト
 20 ラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸 メチルエステル



参考例17で合成した化合物(210mg)をテトラヒドロフラン(2m

- 1) に溶解し、これに (R) - 2 - メチル - C B S - オキサザポロリジン
 (0.066m l, 1.0Mトルエン溶液) を 0℃ で加え、次にポロハイドライド
 (1 M, テトラヒドロフラン溶液, 0.23m l) を滴下した。20 分間搅拌し
 5 分液処理し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。一方、水層については酢酸エチルで
 分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、先の有機層とまとめて減圧濃縮した。得ら
 10 れた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
 ル = 4 / 1 → 3 / 1 → 2 / 1) を用いて精製し、15 位に関し高極性体であ
 る、下記物性値を有する標題化合物 (145mg) を得た。

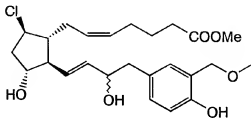
形状：無色油状；

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1) ；

- NMR (CDCl₃) : δ 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.66-5.58 (m, 2H), 5.42-5.34 (m,
 15 3H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.16-3.78 (m, 4H), 3.67 (s,
 3H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.40-
 1.20 (m, 25H)。

実施例 3

- 20 (9β, 11α, 15ξ) - 9 - クロロ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16
 - (3 - メトキシメチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19,
 20 - テトラノルプロスター 5Z, 13E - ジエン酸 メチルエステル



参考例 18 で合成した化合物 (142 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、これに p-トルエンスルホン酸 (10 mg) を加え、1 時間室温で攪拌した。この反応液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで分液処理し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。一方、水層については酢酸エチルで分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、先の有機層とまとめて減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 1/2) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (97 mg) を得た。

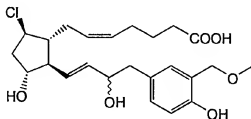
形状：無色油状；

10 TLC : R_f 0.51 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (s, 1H), 7.04 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.62 (dd, J=5.7, 15.3Hz, 1H), 5.56-5.32 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.33-3.96 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.78 (dd, J=5.4, 13.5Hz, 1H), 2.70 (dd, J=7.5, 13.5Hz, 1H), 2.37-1.90 (m, 12H), 1.75-1.63 (m, 2H)。

15

実施例 4

(9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16 - (3-メトキシメチル-4-ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸



20

実施例 3 で合成した化合物 (81 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、これに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、2 時間室温で攪拌し

- た。この反応液に 1 N 塩酸 (2.2m l) を加え、水、酢酸エチルで分液処理し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。一方、水層については酢酸エチルで分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、先の有機層とまとめて減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 → 10/1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (73mg) を得た。

形状：無色油状；

高極性体：

- 10 TLC : Rf 0.57 (クロロホルム/メタノール = 9/1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.02 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.58 (dd, J=6.0, 15.6Hz, 1H), 5.53-5.35 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.40-1.85 (m, 10H), 1.77-1.60 (m, 2H)。

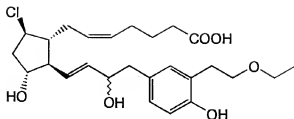
15

実施例 4 (1) ~ 4 (12)

参考例 14 ~ 18 および実施例 3 および 4 と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

20 実施例 4 (1)

(9β, 11α, 15ξ) - 9 - クロロ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - [3 - (2 - エトキシエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスター - 5Z, 13E - ジエン酸



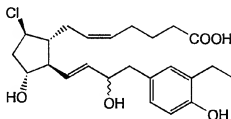
高極性体：

TLC：Rf 0.43（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

NMR (CDCl₃)：δ 8.60-8.00 (br, 1H), 6.97 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.61 (dd, J=6.0, 16.2Hz, 1H), 5.55-5.35 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.20-3.98 (m, 2H), 3.72 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.85 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.77 (dd, J=5.4, 13.2Hz, 1H), 2.69 (dd, J=7.8, 13.2Hz, 1H), 2.40-1.85 (m, 10H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H)。

10 実施例4（2）

（9β, 11α, 15ξ）-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-（3-エチル-4-ヒドロキシフェニル）-17, 18, 19, 20-エトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸



15 高極性体：

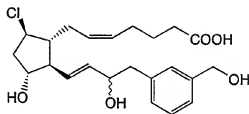
TLC：Rf 0.36（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

NMR (CDCl₃)：δ 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.0, 2.2Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.62 (dd, J=15, 5.4Hz, 1H), 5.59-5.35 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.61 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.45 (br, 4H), 2.42-1.86 (m,

10H), 1.71 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例 4 (3)

(9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
 5 - (3-ヒドロキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸



低極性体：

TLC：Rf 0.26 (クロロホルム/メタノール=9/1)；

10 NMR (CDCl₃+CD₃OD)：δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.56 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 5.5-5.4 (m, 2H), 5.29 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.84 (q, J=8Hz, 1H), 2.94 (dd, J=13, 6Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13, 7Hz, 1H), 2.7-2.2 (br), 2.4-1.8 (m, 10H), 1.8-1.6 (m, 2H)。

高極性体：

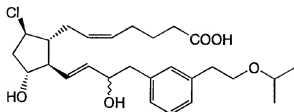
15 TLC：Rf 0.24 (クロロホルム/メタノール=9/1)；

NMR (CDCl₃+CD₃OD)：δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.59 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.5-5.35 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.34 (q, J=6Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.85 (d, J=6Hz, 2H), 2.8-2.3 (br), 2.4-1.8 (m, 10H), 1.8-1.6 (m, 2H)。

20 実施例 4 (4)

(9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
 - [3-(2-イソプロピルオキシエチル)フェニル] - 17, 18, 19,

20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



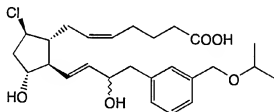
高極性体：

TLC：Rf 0.44（クロロホルム／メタノール＝10／1）；

- 5 NMR (CDCl₃)： δ 7.28-7.01 (m, 4H), 5.62 (dd, J=15.3, 5.7Hz, 1H), 5.58-5.36 (m, 3H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.50-3.00 (br, 3H), 2.92-2.74 (m, 4H), 2.43-1.84 (m, 10H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 6H)。

実施例 4 (5)

- 10 (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



高極性体：

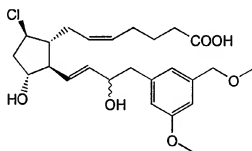
- 15 TLC：Rf 0.34（クロロホルム／メタノール＝10／1）；

NMR (CDCl₃)： δ 7.35-7.08 (m, 4H), 5.65 (dd, J=15.6, 5.2Hz, 1H), 5.59-5.35 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.73 (sep, J=5.8Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.4, 5.6Hz, 1H), 2.81 (dd, J=13.4, 7.0Hz, 1H), 2.74-1.82 (m, 13H),

1.82-1.54 (m, 2H), 1.23 (d, J=5.8Hz, 6H)。

実施例 4 (6)

(9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
5 - (3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テ
0-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



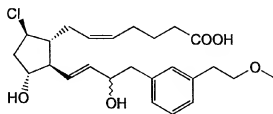
高極性体：

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム/メタノール=9/1)；

10 NMR (CDCl₃): δ 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.64 (dd, J=5.7, 15.6Hz, 1H), 5.56-5.38 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.40-1.86 (m, 10H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

実施例 4 (7)

15 (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
- [3-(2-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



高極性体：

TLC：Rf 0.31（クロロホルム／メタノール＝10／1）；

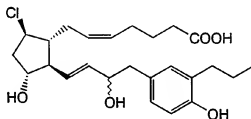
NMR(CDCl₃)：δ 7.28-7.00(m, 4H), 5.61(dd, J=15.4, 5.8Hz, 1H), 5.56-5.32(m, 3H), 4.44-4.28(m, 1H), 4.28-4.12(br, 3H), 4.12-3.92(m, 2H), 3.62(t, J=7.0Hz,

5 2H), 3.35(s, 3H), 2.94-2.68(m, 4H), 2.45-1.82(m, 10H), 1.82-1.56(m, 2H)。

実施例4(8)

(9β, 11α, 15ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-

10 テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



高極性体：

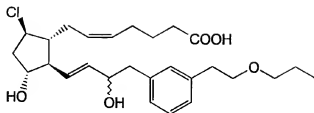
TLC：Rf 0.29（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

NMR(CDCl₃)：δ 6.95(d, J=2.1Hz, 1H), 6.89(dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 6.69(d,

15 J=8.4Hz, 1H), 5.70-5.38(m, 4H), 4.42-4.30(m, 1H), 4.17-4.00(m, 2H), 2.86-2.68(m, 2H), 2.55(t, J=7.5Hz, 2H), 2.40-1.85(m, 10H), 1.85-1.50(m, 4H), 0.97(t, J=7.2Hz, 3H)。

実施例4(9)

20 (9β, 11α, 15ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
-[3-(2-プロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-
0-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



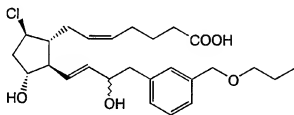
高極性体：

TLC：Rf 0.45（クロロホルム／メタノール＝10／1）；

NMR(CDCl₃)： δ 7.30-7.00(m, 4H), 5.63(dd, J=15.4, 5.4Hz, 1H), 5.57-5.35(m, 3H), 4.45-4.30(m, 1H), 4.13-3.96(m, 2H), 3.96-3.00(br, 3H), 3.64(t, J=7.1Hz, 2H), 3.41(t, J=6.8Hz, 2H), 2.94-2.70(m, 4H), 2.40-1.82(m, 10H), 1.82-1.48(m, 4H), 0.89(t, J=7.3Hz, 3H)。

実施例4（10）

10 (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



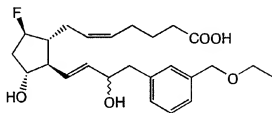
高極性体：

15 TLC：Rf 0.55（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

NMR(CDCl₃)： δ 7.34-7.06(m, 4H), 5.61(dd, J=16, 5.7Hz, 1H), 5.55-5.34(m, 3H), 4.47(s, 2H), 4.38(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.90(br, 3H), 3.47(t, J=6.8Hz, 2H), 2.85(m, 2H), 2.34(t, J=6.7Hz, 2H), 2.29-1.81(m, 8H), 1.78-1.54(m, 4H), 0.94(t, J=7.4Hz, 3H)。

実施例 4 (11)

- (9 β , 11 α , 15 ξ) - 9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ
 5 ルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



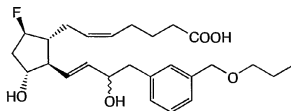
高極性体：

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.66 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.55-5.35 (m, 3H),
 10 4.9-4.65 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (q, J=6Hz, 1H), 3.98 (q, J=9Hz, 1H), 3.8-2.4 (br, 3H), 3.58 (q, J=7Hz, 2H), 2.91 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.4-1.8 (m, 12H)。

実施例 4 (12)

- (9 β , 11 α , 15 ξ) - 9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ
 15 トラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



高極性体：

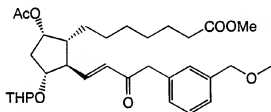
TLC：Rf 0.67（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

NMR(CDCl₃)：δ 7.36-7.08(m, 4H), 5.65(dd, J=15, 5.4Hz, 1H), 5.57-5.33(m, 3H), 4.78(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.43(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.51(br, 3H), 3.47(t,

5 J=6.8Hz, 2H), 2.87(m, 2H), 2.40-1.54(m, 14H), 0.94(t, J=7.5Hz, 3H)。

参考例 1 9

(9 α, 11 α) - 9 - アセチルオキシ - 11 - (2 - テトラヒドロピラニ
ルオキシ) - 15 - オキソ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17,
10 18, 19, 20 - テトラノルプロスタ - 13 E - エン酸 メチルエステル



アルゴン置換雰囲気下、3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 2 - オキ
ソプロピルホスホン酸 ジメチル (172 mg) の無水テトラヒドロフラン
溶液 (10 ml) に水素化ナトリウム (62.5%, 22 mg) を加え、得られ
15 た白色懸濁液をそのまま45分間攪拌した。そこに7 - [(1R, 2R, 3
R, 5S) - 5 - アセチルオキシ - 2 - ホルミル - 3 - (2 - テトラヒドロ
ピラニルオキシ) シクロペンタン - 1 - イル] ヘプタン酸メチル (200 mg)
の無水テトラヒドロフラン溶液 (6 ml) を加え、そのまま20時間攪
拌した。0℃で酢酸を加え反応を止めた後、水に注ぎ入れた。反応混合物を
20 酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで
乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン／酢酸エチル, 3／1→2／1) を用いて精製し、下記物性値を

有する標題化合物（209mg）を得た。

形状：黄色油状；

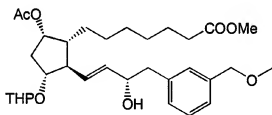
TLC：Rf 0.29（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）；

NMR(CDCl₃)：δ 7.40-7.10(m, 4H), 6.78(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.11(m, 1H),

- 5 4.47(m, 1H), 4.44(s, 2H), 4.20-3.20(m, 3H), 3.84(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.77-2.32(m, 2H), 2.29(t, J=7.6Hz, 2H), 2.05(s, 3H), 1.89-1.02(m, 18H)。

参考例 20

- (9α, 11α, 15α)-9-アセチルオキシ-11-(2-テトラヒドロ
10 ロピラニルオキシ)-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェ
ニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸
メチルエステル



- アルゴン置換雰囲気下、参考例 19 で合成した化合物（205mg）の無
15 水テトラヒドロフラン溶液（1.9ml）に（R）-2-メチル-CBS-オ
キサザボロリジン（1Mトルエン溶液、73μl + 25μl）を加えた。反
応液にボロハイドライド（1.0Mテトラヒドロフラン溶液、220μl + 7
0μl）を2分かけて加え、そのまま45分間撹拌した。0℃でメタノー
ルを加え反応を止めた後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和
20 食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／2→1
／2）を用いて精製することにより15位に関し高極性体である、下記物性

値を有する標題化合物（164mg）を得た。

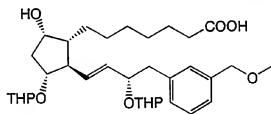
形状：無色油状；

TLC：Rf 0.43（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）；

- NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.09 (m, 4H), 5.80-5.44 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.04-3.72 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 2.57-2.33 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.02 (m, 18H)。

参考例 2 1

- 10 (9 α , 11 α , 15 α) - 9 - ヒドロキシ - 11, 15 - ビス (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスター 13 E - エン酸



- アルゴン置換雰囲気下、参考例 20 で合成した化合物（173mg）の無水塩化メチレン溶液（2ml）にジヒドロピラン（42ml）、ピリジニウム p-トシレート（7.8mg）を加え、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより得た粗生成物のメタノール溶液（4ml）に 2N 水酸化ナトリウム水溶液（2ml）を加え 2 時間攪拌した。反応液に 0℃で 1N 塩化アンモニウムを加え酸性に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより粗生成物（199mg）を得た。こ

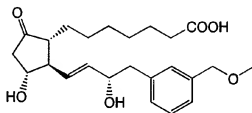
れを精製することなく次の反応に用いた。

形状：黄色油状；

TLC：Rf 0.30（ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）；

5 実施例 5

（11 α ，15 α ）-9-オキソ-11，15-ジヒドロキシ-16-（3-メトキシメチルフェニル）-17，18，19，20-テトラノルプロスター-13E-エン酸



- 10 アルゴン置換雰囲気下、参考例 21 で合成した化合物（199 mg）のアセトン溶液（15 ml）にジョーンズ試薬を -30°C で原料が消失するまで加えた。イソプロパノールを加えた後、 -15°C まで昇温しジエチルエーテルおよび水を加えた。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後することにより得た粗生成物を酢酸-テトラヒドロフラン-水（2 ml + 1 ml + 0.5 ml）の混合溶媒に溶解した。反応溶液を 50°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2 + 1% 酢酸 \rightarrow 1／4 + 1% 酢酸）を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物（80 mg）を得た。

形状：淡黄色油状；

高極性体：

TLC：Rf 0.48（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

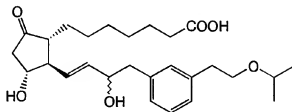
NMR(CDCl₃)：δ 7.33-7.10(m, 4H), 5.73(dd, J=15, 6.3Hz, 1H), 5.53(dd, J=15, 8.6Hz, 1H), 4.49-4.37(m, 3H), 3.94(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.38(br, 3H), 2.89(dd, J=14, 5.6Hz, 1H), 2.82(dd, J=14, 7.2Hz, 1H), 2.69(ddd, J=19, 7.7, 1.1Hz, 1H), 2.32(t, J=7.8Hz, 2H), 2.31(m, 1H), 2.20(dd, J=19, 9.8Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 1.67-1.20(m, 10H)。

実施例 5（1）～5（15）

10 参考例 19～21 および実施例 5 と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

実施例 5（1）

（11α, 15ξ）-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3
15 -（2-イソプロピルオキシエチル）フェニル]-17, 18, 19, 20-
-テトラノルプロスター-13E-エン酸



高極性体：

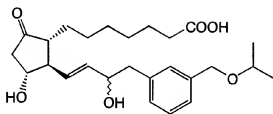
TLC：Rf 0.60（酢酸エチル／酢酸＝20／1）；

20 NMR(CDCl₃)：δ 7.22(t, J=8Hz, 1H), 7.1-7.0(m, 3H), 5.73(dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.54(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.37(q, J=6Hz, 1H), 3.96(q, J=9Hz, 1H), 3.7-3.55(m, 3H), 2.9-2.6(m, 5H), 2.4-2.3(m, 3H), 2.21(dd, J=18, 7Hz, 1H), 2.0-1.9(m, 1H),

1.7-1.2 (m, 10H), 1.15 (d, J=6Hz, 6H)。

実施例 5 (2)

- (11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸



高極性体：

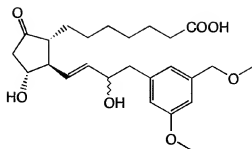
TLC：Rf 0.59 (酢酸エチル/酢酸=20/1)；

- 10 NMR (CDCl₃)： δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.74 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.52 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (q, J=6Hz, 1H), 3.92 (q, J=9Hz, 1H), 3.74 (pent, J=6Hz, 1H), 2.90 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 2.82 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 2.69 (dd, J=18, 7Hz, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.31 (t, J=8Hz, 2H), 2.20 (dd, J=18, 10Hz, 1H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.7-1.2 (m, 10H), 1.24 (d, J=6Hz, 3H), 1.23 (d, J=6Hz, 3H)。

15

実施例 5 (3)

- (11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸



高極性体：

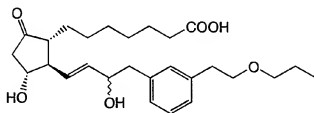
TLC : R_f 0.48 (クロロホルム/メタノール = 9 / 1) ；

NMR (CDCl₃) : δ 6.81 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.73 (dd, J=15, 6.0Hz, 1H),

- 5 5.54 (dd, J=15, 8.5Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),
3.43 (br, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.71 (dd, J=18, 7.2Hz, 1H), 2.44-2.12 (m,
4H), 1.96 (m, 1H), 1.74-1.18 (m, 10H)。

実施例 5 (4)

- 10 (11α, 15ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3
-(2-プロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター13E-エン酸



高極性体：

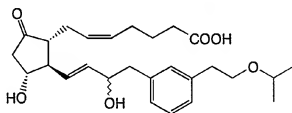
- 15 TLC : R_f 0.51 (クロロホルム/メタノール = 9 / 1) ；

NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.00 (m, 4H), 5.75 (dd, J=15, 5.9Hz, 1H), 5.57 (dd, J=15,
8.6Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.8Hz,
2H), 2.96-2.79 (m, 4H), 2.71 (dd, J=18, 7.4Hz, 1H), 2.38 (br, 3H), 2.37-2.12 (m,

4H), 1.98 (m, 1H), 1.71-1.13 (m, 12H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。

実施例 5 (5)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- [3
5 - (2-イソプロピルオキシエチル) フェニル] - 17, 18, 19, 20
-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



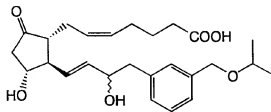
高極性体：

TLC：Rf 0.60 (酢酸エチル/酢酸=20/1)；

- 10 NMR (CDCl₃)： δ 7.23 (t, J=8Hz, 1H), 7.1-7.0 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.56 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 5.5-5.3 (m, 2H), 4.42 (q, J=6Hz, 1H), 3.96 (q, J=9Hz, 1H), 3.7-3.55 (m, 3H), 2.9-2.6 (m, 5H), 2.4-2.1 (m, 9H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.16 (d, J=6Hz, 6H)。

実施例 5 (6)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3
-イソプロピルオキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラ
ノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



高極性体：

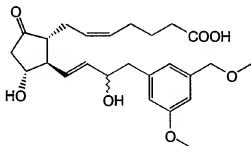
TLC：Rf 0.59（酢酸エチル／酢酸＝20／1）；

NMR(CDCl₃)：δ 7.3-7.1(m, 4H), 5.72(dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.52(dd, J=15, 8Hz, 1H), 5.5-5.3(m, 2H), 4.48(s, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 3.90(q, J=9Hz, 1H), 3.74(pent,

- 5 J=6Hz, 1H), 2.95-2.8(m, 2H), 2.68(dd, J=18, 8Hz, 1H), 2.4-2.25(m, 4H), 2.25-1.9(m, 5H), 1.75-1.55(m, 2H), 1.24(d, J=6Hz, 3H), 1.23(d, J=6Hz, 3H)。

実施例 5 (7)

- (11α, 15ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



高極性体：

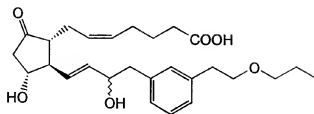
TLC：Rf 0.48（クロロホルム／メタノール＝9／1）；

- 15 NMR(CDCl₃)：δ 6.81(m, 1H), 6.72(m, 2H), 5.71(dd, J=15, 5.4Hz, 1H), 5.55(dd, J=15, 7.9Hz, 1H), 5.40(m, 2H), 4.44(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.96(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.38(br, 3H), 2.84(m, 2H), 2.70(dd, J=19, 7.3Hz, 1H), 2.45-1.98(m, 9H), 1.66(m, 2H)。

20 実施例 5 (8)

(11α, 15ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3

－（２－プロピルオキシエチル）フェニル］－１７，１８，１９，２０－テ
トラノルプロスター５Ｚ，１３Ｅ－ジエン酸



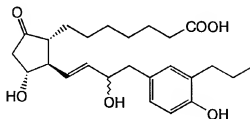
高極性体：

- 5 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム／メタノール＝９／１) ；
NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.00 (m, 4H), 5.71 (dd, J=16, 5.6Hz, 1H), 5.56 (dd, J=16, 7.9Hz, 1H), 5.39 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.95 (br, 3H), 3.66 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.94-2.78 (m, 4H), 2.70 (dd, J=19, 7.2Hz, 1H), 2.46-1.95 (m, 9H), 1.79-1.47 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)。

10

実施例 5 (9)

(１１α，１５ξ)－９－オキソ－１１，１５－ジヒドロキシ－１６－（３－
プロピル－４－ヒドロキシフェニル）－１７，１８，１９，２０－テトラ
ノルプロスター１３Ｅ－エン酸



15

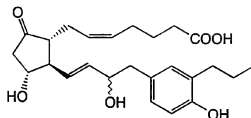
高極性体：

- TLC : Rf 0.59 (酢酸エチル／酢酸＝２０／１) ；
NMR (CD₃OD) : δ 6.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.63 (d,

$J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.60 (dd, $J=15.4$, 6.6Hz, 1H), 5.47 (dd, $J=15.4$, 6.6Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.72-2.42 (m, 4H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.19-1.86 (m, 2H), 1.70-1.08 (m, 12H), 0.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

5 実施例 5 (10)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-5Z, 13E-ジエン酸



10 高極性体：

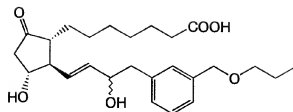
TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル/酢酸 = 20/1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 6.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=8.2$, 2.2Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.16 (m, 4H), 4.24 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.72-1.92 (m, 13H), 1.73-1.45 (m, 4H), 0.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

15

実施例 5 (11)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピルオキメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルブロスター-13E-エン酸



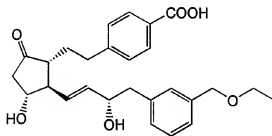
高極性体：

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル/酢酸 = 20 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.07 (m, 4H), 5.75 (dd, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 5.51 (dd, J=15.4, 8.8Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.48 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.97-2.60 (m, 3H), 2.41-1.88 (m, 5H), 1.75-1.15 (m, 12H), 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。

実施例 5 (12)

(11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-1, 6-(1, 4-フェニレン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13E-エン酸



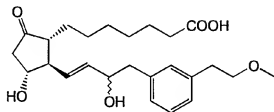
高極性体：

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム/メタノール = 9 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (d, J=8Hz, 2H), 7.3-7.1 (m, 6H), 5.72 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.43 (dd, J=15, 9Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (q, J=6Hz, 1H), 3.91 (q, J=8Hz, 1H), 3.57 (q, J=7Hz, 2H), 2.9-2.6 (m, 5H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18, 9Hz, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.26 (t, J=7Hz, 3H)。

実施例 5 (13)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3
 - (2-メトキシエチル) フェニル] - 17, 18, 19, 20-テトラノ
 5 ルプロスター-13 E-エン酸



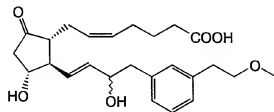
高極性体：

TLC：Rf 0.55 (酢酸エチル/酢酸 = 20/1)；

NMR (CDCl₃)： δ 7.28-7.14 (m, 1H), 7.15-6.98 (m, 3H), 5.73 (dd, J=15.4, 6.4Hz,
 10 1H), 5.53 (dd, J=15.4, 8.0Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.63 (t, J=6.8Hz,
 2H), 3.36 (s, 3H), 2.94-2.60 (m, 5H), 2.42-1.84 (m, 5H), 1.74-1.18 (m, 10H)。

実施例 5 (14)

(11 α , 15 ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3
 15 - (2-メトキシエチル) フェニル] - 17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



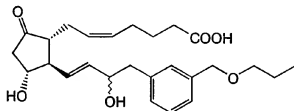
高極性体：

1 LC : RT 0.52 (酢酸エチル/酢酸 = 20/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.18 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15.0, 5.6Hz, 1H), 5.56 (dd, J=15.0, 7.4Hz, 1H), 5.48-5.26 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.65 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.98-2.60 (m, 5H), 2.46-1.90 (m, 9H), 1.80-1.45 (m, 2H).

実施例 5 (15)

(11α, 15ξ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-
 20 プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール
 プロスター-5Z, 13E-ジエン酸



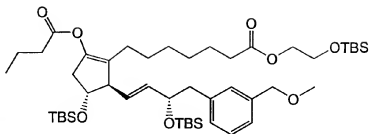
高極性体 :

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル/酢酸 = 20/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.08 (m, 4H), 5.73 (dd, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 5.53 (dd, J=15.4, 8.0Hz, 1H), 5.50-5.27 (m, 2H), 4.59-4.37 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.49 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.38-1.87 (m, 12H), 1.84-1.52 (m, 4H), 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H).

参考例 2

(11α, 15α) - 9-ブタノイルオキシ-11, 15-ビス (t-
 20 ルジメチルシリルオキシ) -16-(3-メトキシメチルフェニル)-17,
 18, 19, 20-テトラノールプロスター-8, 13E-ジエン酸 2-(
 t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチルエステル



- アルゴン置換雰囲気下、(3S)-1-ヨード-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1E-ブテン (186 mg) の無水ジエチルエーテル溶液 (2.0 ml) に -78℃ で *t*-ブチルリチウム (1.64M ベンタン溶液、0.52 ml) を滴下し、そのまま 45 分間攪拌した。そこにリチウム 2-チエニルシアノキブプレート (0.25M テトラヒドロフラン溶液、2.1 ml) を滴下し、生成した黄褐色溶液をそのまま 15 分間攪拌した。そこに 2-[6-(2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエトキシ)カルボニルヘキシル]-4 α -*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン (155 mg) の無水ジエチルエーテル溶液 (2.0 ml) をゆっくりと滴下して加え、得られた暗黄色溶液を 40 分間かけて -20℃ まで昇温した。ここに、無水酪酸 (0.16 ml) を加えそのまま 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と 2% アンモニア水の混合溶液 (9/1) を加え反応を止めた後、室温に昇温した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と 2% アンモニア水の混合溶液 (9/1)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (185 mg) を得た。

- 20 形状：淡黄色油状；

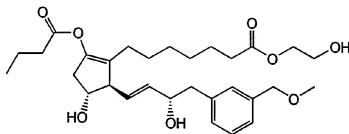
TLC：R_f 0.51 (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)；

NMR (CDCl₃)： δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.60 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 5.42 (dd, J=15, 9Hz,

1H), 4.42 (s, 2H), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.12 (dd, J=6, 5Hz, 2H), 4.1-4.0 (m, 1H),
 3.80 (dd, J=6, 5Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.0-2.95 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 3H), 2.37 (t,
 J=8Hz, 2H), 2.29 (t, J=8Hz, 2H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.4-1.1 (m, 8H),
 0.98 (t, J=7Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s,
 5 6H)。

実施例 6

(11 α , 15 α)-9-ブタノイルオキシ-11, 15-ジヒドロキシー
 16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ
 10 ノルプロスター-8, 13E-ジエン酸 2-ヒドロキシアセチルエステル



参考例 22 で合成した化合物 (180mg) のアセトニトリル溶液 (2m
 1) に 0℃ でピリジン (0.2m l)、フッ化水素-ピリジン錯体 (0.4m l)
 を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 15 液の混合溶液を激しく攪拌しながら、反応混合物をゆっくりと注ぎ入れた。
 二層を分離し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1→酢酸エチル) を用いて精製し、下記物
 性値を有する標題化合物 (79mg) を得た。

20 形状：無色油状；

TLC: R_f 0.48 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl₃): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.67 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.45 (dd, J=15, 9Hz,

1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (q, J=6Hz, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.8-3.75 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.75 (m, 3H), 2.6-2.4 (br, 1H), 2.38 (t, J=8Hz, 2H), 2.34 (t, J=7Hz, 2H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.9-1.8 (br, 1H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 8H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

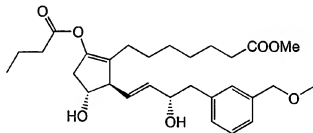
5

実施例 6 (1) ~ 6 (4)

参考例 2 2 および実施例 6 と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

10 実施例 6 (1)

(11 α , 15 α) - 9-プタノイルオキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13 E-ジエン酸 メチルエステル



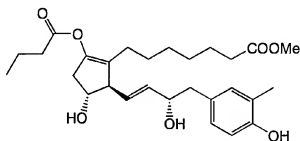
15 TLC: R_f 0.18 (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.67 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.45 (ddd, J=15, 9, 1Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.39 (t, J=7Hz, 2H), 2.29 (t, J=7Hz, 2H), 2.3-2.2 (br, 1H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 7H), 1.4-1.2 (m, 6H), 1.00 (t, J=7Hz, 3H)。

20

実施例 6 (2)

(11 α , 15 α) - 9-ブタノイルオキシ-11, 15-ジヒドロキシ-
16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20
-テトラノルプロスター-8, 13 E-ジエン酸 メチルエステル



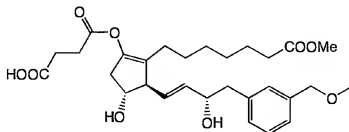
5 TLC: R_f 0.20 (酢酸エチル/ヘキサン=2/1);

NMR (CDCl₃): δ 6.94 (d, J=2Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 5.62 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 5.43 (dd, J=15, 9Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.39 (q, J=6Hz, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.74 (d, J=7Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.39 (t, J=7Hz, 2H), 2.31 (t, J=7Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.1-2.0 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.4-1.1 (m, 6H), 1.00 (t, J=7Hz, 3H).

10

実施例 6 (3)

(11 α , 15 α) - 9-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13 E-ジエン酸 メチルエステル



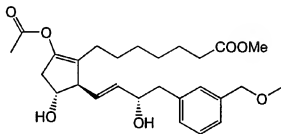
TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル/酢酸 = 5/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.65 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.44 (dd, J=15, 9Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (q, J=6Hz, 1H), 4.01 (dt, J=7, 4Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 7H), 2.45-2.4 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 3H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 6H)。

5

実施例 6 (4)

(11α, 15α) - 9 - アセチルオキシ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノ
 10 ルプロスター - 8, 13 E - ジエン酸 メチルエステル

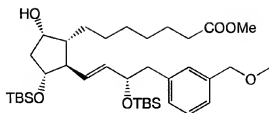


TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.66 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.43 (dd, J=15, 9Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.45-4.3 (m, 1H), 4.1-3.95 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (s, 3H),
 15 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 3H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.30 (t, J=7Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.9-1.5 (m, 4H), 1.4-1.1 (m, 6H)。

参考例 23

(9α, 11α, 15α) - 9 - ヒドロキシ - 11, 15 - ビス (t - ブチ
 20 ルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17,
 18, 19, 20 - テトラノルプロスター - 13 E - エン酸 メチルエステル



- (11 α , 15 α) - 9-オキソ-11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13E-エン酸 メチルエステル (278 mg, 参考例13で合成した。) を無水THF (8 ml) に溶かし-78℃に冷却した。ここに、リチウム・トリ sec-ブチルボロハイドライド (1.0 M THF 溶液 (商品名: L-selectride) 0.46 ml) を加え攪拌した。1時間後、31%過酸化水素水 (1.6 ml) を加え酢酸エチルで希釈し、有機層を1N塩酸、飽和水炭酸水、素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1→10/1→4/1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (173.7 mg) を得た。
- 形状: 無色油状;

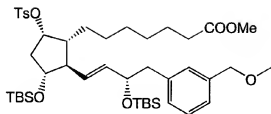
TLC: R_f 0.46 (ヘキサン/酢酸エチル=4/1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.03 (m, 4H), 5.48 (dd, J=15.4Hz, 5.6Hz, 1H), 5.34 (dd, J=15.4Hz, 8.6Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29-3.94 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.86-1.10 (m, 14H), 0.86 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), -0.12 (s, 3H), -0.23 (s, 3H)。

20 参考例24

(9 α , 11 α , 15 α) - 9-トシルオキシ-11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13E-エン酸 メチルエス

テル



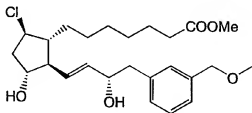
- 参考例 2 3 で合成した化合物 (173.7mg) をピリジン (3 ml) に溶かし 0 °C に冷却した。ここにトシルクロライド (500 mg) を加え、30 分後、室温まで昇温した。15 時間後、トシルクロライド (500 mg) をさらに加えた。室温で 5.5 時間攪拌し、0 °C に冷却し、水を加えて反応を停止した。反応液をエーテルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、トルエンで共沸し、下記物性値を有する標題化合物 (217.5 mg) の粗生成物を得た。

10 形状：淡黄色油状；

TLC：Rf 0.62 (ベンゼン/酢酸エチル=10/1)。

実施例 7

- (9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル
15 プロスター-13E-エン酸 メチルエステル

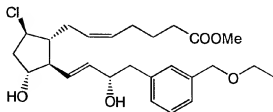


参考例 2 4 で合成した化合物 (217.5mg) を無水トルエン (8 ml) に

- 溶かし、テトラブチルアンモニウムクロライド（730mg）を加え55℃に加熱した。1時間後、エーテル希釈し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。これをアセトニトリル（2ml）に溶かしピリジン（0.25ml）を加え0℃に冷却した。ここにフッ化水素酸
- 5 ーピリジン（0.5ml）を加え5分後、室温に昇温する。1.5時間後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）を用いて精製し、さらにローバカラム（トルエン／イソプロピルアルコール＝20／
- 10 1）を用いて分離し、下記物性値を有する標題化合物（55.6mg）を得た。
- 形状：無色油状；
- TLC：Rf 0.42（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）；
- NMR（CDCl₃）： δ 7.32-7.06（m, 4H）, 5.56（dd, J=15.0Hz, 6.2Hz, 1H）, 5.42（dd, J=15.0Hz, 7.6Hz, 1H）, 4.41（s, 2H）, 4.36-4.20（m, 1H）, 4.08-3.90（m, 2H）, 3.65（s,
- 15 3H）, 3.63-3.42（br, 1H）, 3.39（s, 3H）, 2.92-2.68（m, 3H）, 2.30（t, J=7.5Hz, 2H）, 2.15-1.20（m, 14H）。

実施例 7（1）

- （9 β , 11 α , 15 α ）-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- 20 -（3-エトキシメチルフェニル）-17, 18, 19, 20-テトラノール
 プロスター-5Z, 13E-ジエン酸 メチルエステル



参考例 1 3、2 3、2 4 および実施例 7 と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

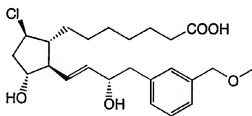
TLC : Rf 0.27 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.05 (4H, m), 5.57 (1H, dd, J=15.3Hz, 6.5Hz), 5.51-

- 5 5.26 (3H, m), 4.45 (2H, s), 4.36-4.22 (1H, m), 4.06-3.90 (2H, m), 3.66 (3H, s),
3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 3.02-2.68 (4H, m), 2.38-1.82 (10H, m), 1.78-1.58 (2H, m),
1.24 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 8

- 10 (9 β , 11 α , 15 α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール
プロスター 13 E-エン酸



- 実施例 7 で合成した化合物 (50.0mg) をメタノール (2ml) に溶かし
15 2N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加える。1時間後、1N塩酸で酸性に調製し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル/酢酸 = 50 / 1) を用いて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (47.5mg) を得た。

- 20 形状 : 淡黄色油状 ;

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル/酢酸 = 50 / 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.09 (m, 4H), 5.62 (dd, J=15.4Hz, 5.8Hz, 1H), 5.47 (dd,

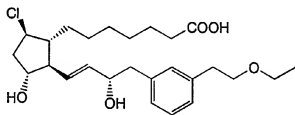
J=15.4Hz, 7.6Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.32 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.28-1.77 (m, 4H), 1.72-1.52 (m, 2H), 1.52-1.16 (m, 11H)。

5 実施例 8 (1) ~ 8 (9)

参考例 1 3、2 3、2 4 および実施例 7 および 8 と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

実施例 8 (1)

- 10 (9 β , 1 1 α , 1 5 α) - 9 - クロロ - 1 1, 1 5 - ジヒドロキシ - 1 6 - [3 - (2 - エトキシエチル) フェニル] - 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - テトラノルブロスター - 1 3 E - エン酸



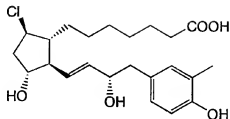
TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル)

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.26-7.00 (m, 4H), 5.62 (dd, J=15.4, 6.0Hz, 1H), 5.49 (dd, J=15.4, 7.4Hz, 1H), 4.70-4.22 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 4H), 3.64 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.51 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.94-2.68 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.28-1.78 (m, 4H), 1.78-1.25 (m, 10H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)。

20 実施例 8 (2)

(9 β , 1 1 α , 1 5 α) - 9 - クロロ - 1 1, 1 5 - ジヒドロキシ - 1 6 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - テ

トラノルブプロスター-13 E-エン酸

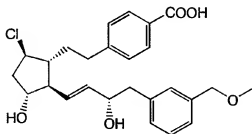


TLC : Rf 0.25 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 6.87 (d, J=2Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.62 (d, J=8Hz, 1H), 5.49 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.40 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.19 (q, J=6Hz, 1H), 3.98 (q, J=7Hz, 1H), 3.95 (q, J=7Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13, 6Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13, 7Hz, 1H), 2.27 (t, J=8Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 8H)。

10 実施例 8 (3)

(9 β , 11 α , 15 α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 6-(1, 4-フェニレン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルブプロスター-13 E-エン酸



15

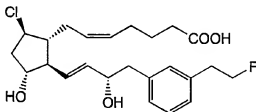
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.30-7.08 (m, 6H), 5.62 (dd, J=15, 6.4Hz,

1H), 5.45 (dd, J=15, 8.0Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.83 (br, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.95-2.64 (m, 4H), 2.35-1.66 (m, 6H)。

実施例 8 (4)

- 5 (9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター5Z, 13E-ジエン酸

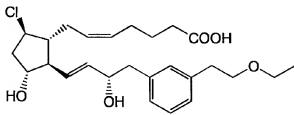


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.25 (1H, m), 7.10 (3H, m), 5.62 (1H, dd, J=15, 5.4Hz),
5.51 (1H, dd, J=15, 7.0Hz), 5.44 (2H, m), 4.63 (2H, dt, J=47, 6.4Hz), 4.37 (1H, m),
4.22 (3H, br), 4.03 (2H, m), 2.98 (2H, dt, J=24, 6.4Hz), 2.82 (2H, m), 2.35 (2H, t,
J=6.9Hz), 2.30-1.87 (8H, m), 1.68 (2H, m)。

15 実施例 8 (5)

(9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター5Z, 13E-ジエン酸

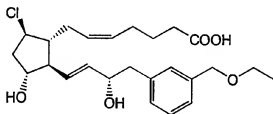


TLC : Rf 0.54 (クロロホルム／メタノール＝9／1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.23 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 5.62 (dd, J=15, 5.6Hz, 1H), 5.57-
5.36 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.80 (br, 3H), 3.65 (t, J=7.2Hz, 2H),
3.52 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.34 (t, J=6.8Hz, 2H),
2.29-1.87 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.0Hz, 3H)。

実施例 8 (6)

(9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-エトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール
10 プロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸

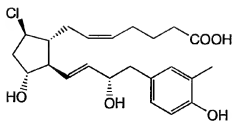


TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル／酢酸＝50／1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.06 (4H, m), 6.00-5.20 (7H, m), 4.46 (2H, s), 4.40-
4.26 (1H, m), 4.07-3.90 (2H, m), 3.56 (2H, q, J=7.0Hz), 2.81 (2H, d, J=6.2Hz),
15 2.40-1.80 (10H, m), 1.78-1.58 (2H, m), 1.24 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 8 (7)

(9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テ
20 トラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸

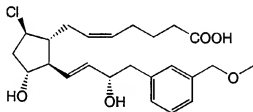


TLC : Rf 0.29 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 6.87(s, 1H), 6.81(d, J=8Hz, 1H), 6.62(d, J=8Hz, 1H),
 5.50(dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.5-5.3(m, 3H), 4.18(q, J=6Hz, 1H), 4.05-3.9(m, 2H),
 5 2.77(dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.57(dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.29(t, J=7Hz, 2H), 2.12(s,
 3H), 2.2-1.9(m, 7H), 1.9-1.7(m, 1H), 1.75-1.55(m, 2H)。

実施例 8 (8)

(9 β , 11 α , 15 α)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16
 10 - (3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール
 プロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



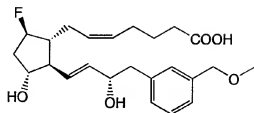
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.33-7.08(4H, m), 5.60(1H, dd, J=15, 5.8Hz), 5.45(3H, m),
 15 4.50(3H, br), 4.43(2H, s), 4.37(1H, m), 3.99(2H, m), 3.40(3H, s), 2.84(2H, d,
 J=6.6Hz), 2.34(2H, t, J=7.0Hz), 2.28-1.84(8H, m), 1.68(2H, m)。

実施例 8 (9)

(9 β , 11 α , 15 α)-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-

16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ
ノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸

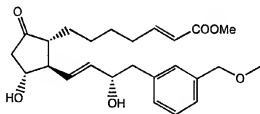


TLC: Rf 0.45 (クロロホルム/メタノール=9/1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.36-7.08 (m, 4H), 5.63 (dd, J=15, 5.8Hz, 1H), 5.57-5.31 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (br, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.40-1.54 (m, 12H).

実施例 9

- 10 (11α, 15α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-
メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロ
スター-2E, 13E-ジエン酸 メチルエステル



- 参考例 12 で合成した化合物を用いて、参考例 13 および実施例 1 と同様
15 の操作により、下記物性値を有する表題化合物を得た。

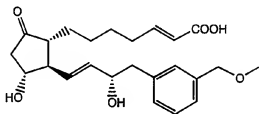
TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 6.93 (dt, J=16, 7Hz, 1H), 5.80 (d, J=16Hz, 1H),
5.73 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.50 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.35 (m, 3H), 3.92 (q, J=8Hz, 1H),

3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.91 (dd, J=14.7Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14.9Hz, 1H),
2.69 (dd, J=18.8Hz, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 2.0-1.9 (m, 1H), 2.1-1.7 (br), 1.6-
1.2 (m, 6H)。

5 実施例 10

(11 α , 15 α) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 -
メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノールプロ
スタ - 2 E, 13 E - ジエン酸



- 10 実施例 9 で合成した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作により、下記
物性値を有する表題化合物を得た。

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム/メタノール = 9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 7.00 (dt, J=16.7Hz, 1H), 5.80 (d, J=16Hz, 1H),
5.72 (dd, J=15.6Hz, 1H), 5.51 (dd, J=15.9Hz, 1H), 5.0-3.4 (br), 4.43 (s, 2H),

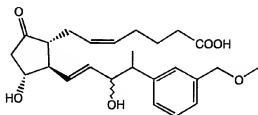
- 15 4.39 (q, J=6Hz, 1H), 3.93 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.95-2.8 (m, 2H),
2.69 (dd, J=19.7Hz, 1H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 1H), 1.5-
1.2 (m, 5H)。

実施例 11 ~ 11 (1)

- 20 参考例 19 ~ 21 および実施例 5 と同様の操作により、下記の物性値を有す
る表題化合物を得た。

実施例 11

(11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-16-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



5

(16位は、ジアステレオマー混合物である。)

高極性体：

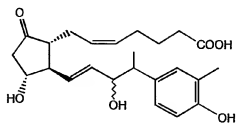
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム/メタノール=9/1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.70 and 5.57 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.6-

- 10 5.3 (m, 3H), 4.5-4.35 (m, 2H), 4.32 and 4.26 (t, J=6Hz, 1H), 3.93 and 3.70 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.4-2.3 (br), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.70 and 2.63 (dd, J=19, 8Hz, 1H), 2.4-1.9 (m, 9H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.38 and 1.29 (d, J=7Hz, 3H)。

実施例 11 (1)

- 15 (11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチルー4-ヒドロキシフェニル)-16-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸



(16位は、ジアステレオマー混合物である。)

高極性体：

TLC：Rf 0.31 (クロロホルム/メタノール=9/1)；

NMR(CDCl₃)： δ 6.95-6.75 (m, 2H), 6.69 and 6.63 (d, J=8Hz, 1H), 5.65-

- 5 5.1 (m, 4H), 4.15-3.9 (m, 2H), 3.2-2.6 (br), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.4-1.9 (m, 12H), 1.7-1.55 (m, 2H), 1.27 and 1.15 (d, J=7Hz, 3H)。

製剤例 1

- ・エタノールに溶解した (9 β , 11 α , 15 ξ) -9-クロロ-11, 1
- 10 5-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチル-4-ヒドロキシフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸 3mg
- ・ステアリン酸 100mg
- ・二酸化珪素 20mg
- 15 ・タルク 10mg
- ・線維素グリコール酸カルシウム 200mg
- ・微結晶セルロース 5000mg

を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロースを加え、全量を10gとし、均一になるまでよく混合した後、常法により打錠し、1錠中に30 μ gの活

- 20 性成分を含有する錠剤 (100錠) を得た。

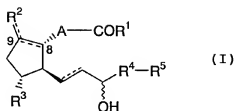
製剤例 2

- (11 α , 15 α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノルプ
- 25 ロスター-13E-エン酸 (0.5mg) の α -シクロデキストリン包接化合物 (6mg) を注射用蒸留水 (300ml) に溶解し、溶液を常法により殺菌

消毒し、5 ml 用量の注射用アンプルに 3 ml ずつ注入して、1 アンプル中に、5 μ g の活性成分を含有する注射剤（100 アンプル）を得た。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



- (式中、Aは、C 2～8アルキレン、C 2～8アルケニレン、C 1～4アルキレンーフェニレン、またはC 2～4アルケニレンーフェニレンを表わし、R¹は、ヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシーC 1～6アルキルオキシ、HO-C 1～6アルキルオキシ、または式NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)を表わし、
- 10 R²は、オキソ、ハロゲンまたは式R⁸-COO- (式中、R⁸は、水素原子、C 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル(C 1～4アルキル)、C 1～4アルキルオキシ、HOOC-C 1～4アルキル、C 1～4アルキルオキシーカルボニル-C 1～4アルキル、HOOC-C 2～4アルケニル、またはC 1～4アルキルオキシーカルボニル-C 2～4アルケニルを表わす。)で
- 15 示される基を表わし、
- R³は、水素原子またはヒドロキシを表わし、
- R⁴は、C 1～4アルキレンを表わし、
- R⁵は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：
- i) 1～3個の
- 20 C 1～4アルキルオキシーC 1～4アルキル、
C 2～4アルケニルオキシーC 1～4アルキル、
C 2～4アルキニルオキシーC 1～4アルキル、

- C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ) - C 1～4アルキル、
 フェニルオキシ-C 1～4アルキル、
 フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
- 5 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) - C 1～4アルキル、
- 10 フェニルチオ-C 1～4アルキルまたは
 フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
- ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキ
 シ、
- 15 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシまたは
- 20 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
- iii) ハロ-C 1～4アルキルまたは
 ヒドロキシ-C 1～4アルキル、または
- iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

- 25 は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、 R^2 が式 R^8-COO- で示される基である場合、 R^1 は、C 1～

6 アルキルオキシ、C 1～6 アルキルオキシ-C 1～6 アルキルオキシ、またはH O-C 1～6 アルキルオキシを表わし、8-9 位は二重結合を表わす。)

で示されるω-置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、その非毒性塩

- 5 またはシクロデキストリン包接化合物。
2. R¹が水酸基である請求の範囲第1項記載の化合物。
3. R¹がC 1～6 アルキルオキシ、C 1～6 アルキルオキシ-C 1～6
- 10 アルキルオキシまたはH O-C 1～6 アルキルオキシである請求の範囲第1項記載の化合物。
4. R¹が式NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。
- 15 5. R²がオキソである請求の範囲第1項記載の化合物。
6. R²がハロゲンである請求の範囲第1項記載の化合物。
- 20 7. R²が式R⁸-COO- (式中、R⁸は請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。
8. R⁵が、i) 1～3個の、
C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、
25 C 2～4 アルケニルオキシ-C 1～4 アルキル、
C 2～4 アルキニルオキシ-C 1～4 アルキル、

- C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ) - C 1～4アルキル、
 フェニルオキシ-C 1～4アルキル、
 フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 5 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) - C 1～4アルキル、
 10 フェニルチオ-C 1～4アルキルまたは
 フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル

で置換されているフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

9. R⁵が、ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～
 15 4アルキル、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキ
 シ、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
 20 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン

で置換されているフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

25

10. R⁵が、iii) ハロ-C 1～4アルキルまたはヒドロキシ-C 1～4

アルキルで置換されているフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

11. R^5 が、iv) C1～4アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

5

12. Aが、C2～8アルキレンまたはC2～8アルケニレンである請求の範囲第1項記載の化合物。

13. Aが、C1～4アルキレンーフェニレンまたはC2～4アルケニレンーフェニレンである請求の範囲第1項記載の化合物。

14. 化合物が、
- (1) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール
15 プロスター-13E-エン酸、
 - (2) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール
プロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
 - (3) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
20 -[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール
プロスター-13E-エン酸、
 - (4) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール
プロスター-13E-エン酸、
 - 25 (5) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ

トラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、

- (6) (15 α) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 5 (7) (11 α , 15 α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (8) (15 α) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 10 (9) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-イソプロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13 E-エン酸、
- (10) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-15 (11) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13 E-エン酸、
- (11) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-プロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13 E-エン酸、
- 20 (12) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-イソプロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (13) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 25 (14) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16

- [3- (2-プロピルオキシエチル) フェニル] -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (15) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-プロピルオキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13 E-エン酸、
- (16) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- [3- (2-メトキシエチル) フェニル] -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-13 E-エン酸、
- (17) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- [3- (2-メトキシエチル) フェニル] -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (18) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-プロピルオキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (19) (11 α , 15 α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-2 E, 13 E-ジエン酸、
- (20) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -16-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (21) (11 α , 15 ξ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) -16-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (22) (11 α , 15 α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- [3- (2-エトキシエチル) フェニル] -1, 6- (1, 4-フェニレン) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノールプロスター-1

3 E-エン酸、

(23) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
- (3-メトキシメチルフェニル)-1, 6- (1, 4-フェニレン)-2,
3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13 E-エン

5 酸または

(24) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
- (3-エトキシメチルフェニル)-1, 6- (1, 4-フェニレン)-2,
3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13 E-エン
酸、

10 またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、5項または8項記
載の化合物。

15 化合物が、

(1) (11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
15 (3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20
-テトラノルプロスター-13 E-エン酸または

(2) (11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-
(3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20
-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、

20 またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、5項または9項記
載の化合物。

16 化合物が、

(1) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
25 - [3- (2-フルオロエチル) フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノルプロスター-13 E-エン酸、

(2) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- [3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸または

(3) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
5 - [3-(2-フルオロエチル)フェニル]-1, 6-(1, 4-フェニレ
ン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノールプロスター-1
3 E-エン酸、

またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、5項または10項
記載の化合物。

10

17. 化合物が、

(1) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター-13 E-エン酸、

15 (2) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テ
トラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、

(3) (11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-
20 テトラノールプロスター-13 E-エン酸、

(4) (11 α , 15 ξ)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
- (3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-
テトラノールプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸または

(5) (11 α , 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16
25 - (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-(1, 4-フェニレ
ン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノールプロスター-1

3 E-エン酸、

またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、5項または11項記載の化合物。

5 18. 化合物が、

- (1) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-イソプロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (2) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (3) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 15 (4) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-プロピルオキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (5) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 20 (6) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (7) (9 β , 11 α , 15 ξ)-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、

- (8) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸、
- (9) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- (10) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸、
- (11) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- (12) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- (13) (9 β , 11 α , 15 α) -9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸または
- (14) (9 β , 11 α , 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 6-(1, 4-フェニレン)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノルプロスター-13E-エン酸、
- またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、6項または8項記載の化合物。
19. 化合物が、

- (1) (9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- (2) (9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-エトキシエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸または
- (3) (9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチル-5-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- 10 またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、6項または9項記載の化合物。

20. 化合物が、

- (1) (9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸または
- (2) (9β, 11α, 15α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- 20 またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、6項または10項記載の化合物。

21. 化合物が、

- (1) (9β, 11α, 15ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、

- (2) (9 β , 11 α , 15 ξ) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- (3) (9 β , 11 α , 15 α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-13E-エン酸または
- (4) (9 β , 11 α , 15 α) - 9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-5Z, 13E-ジエン酸、
- 10 またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第1項、6項または11項記載の化合物。

22. 化合物が、

- (1) (11 α , 15 α) - 9-ブタノイルオキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13E-ジエン酸 2-ヒドロキシエチルエステルまたは
- (2) (11 α , 15 α) - 9-ブタノイルオキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13E-ジエン酸
- (3) (11 α , 15 α) - 9-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13E-ジエン酸、
- (4) (11 α , 15 α) - 9-アセチルオキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-8, 13E-ジエン酸または

(5) (11 α , 15 α) - 9 - ブタノイルオキシ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタ - 8, 13 E - ジエン酸、

またはそれらのメチルエステルである請求の範囲第 1 項または 7 項記載の化合物。

23. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) で示される ω - 置換フェニル - プロスタグランジン E 誘導体、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C07C405/00, A61K31/557		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ C07C405/00, A61K31/557		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 51-113847, A (Merck Patent GmbH), 07 October, 1976 (07.10.76) & DE, 2508995, A1 & NL, 7602107, A & SE, 7602743, B & FR, 2302727, A1 & GB, 1535373, A	1-3, 5, 10, 12, 23 4, 6-9, 11, 13-22
X	JP, 51-125257, A (Pfizer Inc.), 01 November, 1976 (01.11.76) & DE, 2555210, A1 & NL, 7514446, A & NO, 7504195, B & SE, 7513602, B & FI, 7503475, A & FR, 2293923, A1 & GB, 1508168, A & CH, 610302, A3	1-3, 5, 10, 12, 23 4, 6-9, 11, 13-22
X	JP, 8-59607, A (Teijin Limited), 05 March, 1996 (05.03.96), especially, [0049], [0051], [0035] (Family: none)	1-3, 7, 10, 12, 23 4-6, 8, 9, 11, 13-22
A		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November, 1999 (24.11.99)		Date of mailing of the international search report 07 December, 1999 (07.12.99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04934

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸ C 07 C 405/00, A 61 K 31/557

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸ C 07 C 405/00, A 61 K 31/557

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 51-113847, A (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミット・ベ シュレンクテル・ハフツング), 7. 10. 1976 (07. 10. 76)	1-3, 5, 10, 12, 23
A	& DE, 2508995, A1 & NL, 7602107, A & SE, 7602743, B & FR, 2302727, A1 & GB, 1535373, A	4, 6-9, 11, 13- 22
X	JP, 51-125257, A (ファイザー・インコーポレーテッド), 1. 11. 1976 (01. 11. 76) & DE, 2555210, A1 & NL, 7514446, A	1-3, 5, 10, 12, 23
A	& NO, 7504195, B & SE, 7513602, B & FI, 7503475, A & FR, 2293923, A1 & GB, 1508168, A & CH, 610302, A3	4, 6-9, 11, 13- 22

☒ C 類の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24. 11. 99

国際調査報告の発送日

0 7.12.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子
電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 8-59607, A (帝人株式会社), 5. 3月. 1996 (05. 03. 96) 特に 【0049】 【0051】 【0035】 参照 (ファミリーなし)	1-3, 7, 10, 12, 23
A		4-6, 8, 9, 11, 13-22